

Este documento de referência foi desenvolvido para orientar o processo inicial de formulação de recomendações. Não será atualizado regularmente. As mais recentes tabelas Grade e ETR podem ser obtidas aqui: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-GRADE-ETR-2021.1>

Documento de referência sobre a vacina AZD1222 contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca

Documento de referência para as recomendações provisórias da OMS para o uso da vacina AZD1222 [ChAdOx1-S (recombinante)] contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca

1º de março de 2021



OPAS

Sumário

Retrospectiva.....	3
Contexto.....	3
Características da vacina AZD1222 contra a COVID-19.....	3
Composição.....	3
Estabilidade e prazo de validade.....	3
Descrição de produto do medicamento.....	4
Recipiente.....	4
Farmacocinética.....	4
Toxicidade para o desenvolvimento e reprodução.....	4
Lactação.....	4
Estudos pré-clínicos.....	4
Estudos clínicos.....	5
Estudos de imunogenicidade em humanos Estudo COV001 (4-6).....	5
Estudo COV002 (7).....	6
Eficácia contra COVID-19.....	7
Eficácia contra hospitalização por COVID-19 (escala de progressão clínica da OMS ≥ 4).....	8
Eficácia contra a COVID-19 grave (escala de progressão clínica da OMS ≥ 6).....	8
Resumo.....	8
Segurança.....	9
Reações adversas.....	10
Eventos adversos de interesse especial.....	10
Eventos adversos graves.....	11
Considerações especiais.....	11
Referências.....	13
Anexos.....	15
Anexo 1. Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos.....	16
Anexo 2. Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos.....	17
Anexo 3. Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos mais idosos.....	18
Anexo 4. Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 em adultos mais idosos.....	19
Anexo 5. Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 em pessoas com comorbidades.....	20
Anexo 6. Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em pessoas com doenças subjacentes.....	21
Anexo 7. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos.....	22
Anexo 8. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos mais idosos.....	31
Anexo 9. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em indivíduos com comorbidades.....	47

Retrospectiva

Este documento de referência foi preparado pelo Grupo de Trabalho sobre Vacinas contra COVID-19 do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) para orientar as discussões do SAGE em sua reunião extraordinária de 8 de fevereiro de 2021, que resultou na publicação do documento da OMS de 10 de fevereiro de 2021 [Recomendações](#) provisórias para o uso da vacina AZD1222 [ChAdOx1-S (recombinante)] contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca. Os dois documentos estão disponíveis na página sobre COVID-19 do SAGE: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

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

Contexto

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

Características da vacina AZD1222 contra a COVID-19

A vacina AZD1222 é uma vacina monovalente composta de um único vetor recombinante de adenovírus de chimpanzé deficiente para replicação que codifica a glicoproteína S de SARS-CoV-2 [ChAdOx1-S (recombinante)]. O imunógeno S do SARS-CoV-2 da vacina é expresso na conformação trimérica de pré-fusão; a sequência codificadora não foi modificada para estabilizar a proteína S expressa na conformação pré-fusão. Os adenovírus são partículas icosaédricas (vírions) não encapsuladas e contêm uma única cópia do genoma de DNA de fita dupla. O cassete de expressão para a proteína da espícula do SARS-CoV-2, fundida à sequência líder do ativador do plasminogênio tecidual, usa um promotor de citomegalovírus humano modificado e uma sequência de poliadenilação do hormônio de crescimento bovino.

As informações a seguir são provenientes de informações do produto aprovadas pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (1).

Composição

Uma dose (0,5 ml) contém 5 x 10 partículas virais ChAdOx1-S (recombinantes). A vacina é produzida em células 293 de rim embrionário humano geneticamente modificadas (HEK). Além do ChAdOx1-S (recombinante), esse produto também contém os excipientes L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexahidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado e água para preparações para injeção. Nenhum dos excipientes é de origem animal ou humana. Os excipientes são de uso bem estabelecido em produtos farmacêuticos.

Estabilidade e prazo de validade

É proposta um prazo de validade de seis meses. A estabilidade química e física desde o momento da abertura do frasco (primeira punção da agulha) até a administração é de até 48 horas em um refrigerador (2-8 graus Celsius). Nesse período, o produto pode ser mantido e utilizado em temperaturas de até 30 graus Celsius por um único período de até 6 horas, depois disso deve ser descartado. Não deve ser devolvido à geladeira.

Descrição de produto do medicamento

O produto é uma solução incolor a ligeiramente opalescente fornecida em um frasco multidose com uma rolha elastomérica e cápsula de alumínio. Os frascos do medicamento são embalados em caixas de dez frascos.

Recipiente

Diferentes apresentações do frasco multidose estarão disponíveis em diferentes regiões. Por exemplo:

- Na União Europeia, o produto estará disponível em frascos de 4 ml (8 doses) e 5 ml (10 doses).
- Os frascos de 5 ml (10 doses) serão disponibilizados por meio do COVAX.
- Espera-se que a Covishield, produzida pelo Serum Institute of India (SII), esteja disponível em frascos contendo 1 dose (0,5 ml), 2 doses (1,0 ml), 5 doses (2,5 ml), 10 doses (5,0 ml) ou 20 doses (10 ml).

Farmacocinética

Foram realizados dois estudos de biodistribuição que sugeriram que, após a injeção, o vírus não se replica, ou persiste, e não é distribuído no organismo além do local da injeção de forma que seria clinicamente significativa.

Toxicidade para o desenvolvimento e reprodução

Estão em andamento estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento animal (DART). Um estudo de faixa de dose e um estudo de desenvolvimento embriofetal de BPL foram concluídos. Nos resultados de primeira linha do último estudo, nenhum efeito relacionado ao item de teste foi observado para mães em vida, incluindo no local da injeção, para reprodução feminina, sobrevivência fetal ou do filhote ou desenvolvimento físico do filhote; e não houve achados anormais de patologia macroscópica nos filhotes antes ou depois do desmame ou nas mães em qualquer fase. Não houve achados fetais externos, viscerais ou esqueléticos relacionados ao teste. O relatório auditado deve ser entregue no final de 2021.

Lactação

Até agora não houve estudos sobre a segurança dessa vacina em mulheres que amamentam. Estão planejados estudos para resolver esse problema.

Estudos pré-clínicos

As informações a seguir são provenientes de publicações científicas.

A eficácia da vacina AZD1222 foi avaliada em macacos Rhesus macaque (2). Seis animais por grupo foram vacinados por via intramuscular com $2,5 \times 10$ partículas de vírus ChAdOx1-S (recombinantes) cada, usando regime de dose única (28 dias antes da exposição) ou regime de duas doses (56 e 28 dias antes da exposição). Como controle, seis animais foram vacinados pela mesma via com a mesma dose de proteína fluorescente verde do ChAdOx1-S (recombinante) (GFP) (um animal foi vacinado 56 e 28 dias antes da exposição e cinco animais foram vacinados 28 dias antes da exposição). Nenhum evento adverso foi observado após a vacinação. Os anticorpos específicos da espícula já estavam presentes 14 dias após a vacinação e aumentaram significativamente após a segunda vacinação (teste de Wilcoxon de classificação sinalizada de duas caudas). Os títulos finais de IgG de 400-6400 (dose única) e 400-19 200 (duas doses) foram medidos no dia da exposição. Os anticorpos neutralizantes específicos do vírus também aumentaram significativamente após a segunda vacinação (teste de Wilcoxon de classificação sinalizada de duas caudas) e foram detectáveis em todos os animais vacinados antes da exposição [títulos 5-40 (dose única) e 10-160 (duas doses)]. Nenhum anticorpo neutralizante específico de vírus foi detectado em animais controle. No dia da exposição, os anticorpos IgM estavam presentes no soro de todos os seis animais do esquema de duas doses e de dois dos seis animais do esquema de dose única. Foram detectadas respostas de células T específicas da espícula do SARS-CoV-2 no dia da exposição por meio de ensaio ELISpot de interferon gama ($IFN\gamma$), após estimulação de células mononucleares de sangue periférico com uma biblioteca de peptídeos que abrangia todo o comprimento da

proteína da espícula. Nenhuma diferença estatisticamente significativa na magnitude da resposta foi encontrada entre o grupo de duas doses e o de dose única (teste *U* de Mann-Whitney, $P = 0,3723$). A vacinação com ChAdOx1-S (recombinante) demonstrou induzir anticorpos neutralizantes contra o próprio vetor da vacina em 28 dias após a vacinação. No entanto, uma vacinação de reforço com ChAdOx1-S (recombinante) resultou em aumento significativo nos anticorpos neutralizantes, e o aumento no título de neutralização do vírus SARS-CoV-2 não foi significativamente correlacionado com o título de neutralização do vírus ChAdOx1-S (recombinante) (correlação bicaudal de Pearson, $r^2 = 0,6493$ $P = 0,0529$).

Após exposição, os animais foram avaliados quanto à proteção oferecida pela vacina e ao potencial para doença respiratória intensificada associada à vacina (VAERD) (2). A pontuação clínica da doença em macacos vacinados foi menor do que nos controles, e a vacina evitou danos aos pulmões. Um regime de duas doses induziu respostas imunes humorais. As cargas virais pulmonares foram menores do que nos controles, mas não houve redução na excreção viral nasal com o regime de dose única nem com o de duas doses. Isso sugere que a AZD1222 pode não prevenir a infecção nem a transmissão do SARS-CoV-2, mas pode reduzir a doença. As respostas imunes não foram direcionadas para um tipo Th2 e não houve sugestão de exacerbação da doença após a vacinação. Embora a dose única tenha induzido resposta de células T e de anticorpos específicos para antígenos, a imunização de reforço aumentou a resposta de anticorpos, principalmente em porcos, com aumento significativo nos títulos de anticorpos neutralizadores de SARS-CoV-2 (3).

Estudos clínicos

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

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

Ensaio menores com a vacina estão planejados ou em andamento em outros países, incluindo Índia, Japão, Quênia, Federação Russa e África do Sul. Além disso, um grande estudo de fase 3 envolvendo cerca de 30.000 participantes está ocorrendo na Argentina, Chile, Colômbia, Peru e EUA; são esperados em breve os resultados provisórios desse estudo.

A análise primária da eficácia da vacina é usada aqui como a principal fonte de dados. Esses dados foram disponibilizados pela AstraZeneca para análise, tendo sido dada permissão para que esses dados sejam divulgados ao público neste documento de referência.

Estudos de imunogenicidade em humanos Estudo COV001 (4-6)

Um total de 1.077 participantes foi inscrito neste estudo, dos quais 543 foram randomizados para receber AZD1222, ao passo que o restante recebeu a vacina meningocócica do grupo A, C, W, e Y conjugada (MenACWY) como controle. Posteriormente, alguns vacinados com AZD1222 receberam reforço em diferentes doses e intervalos de dosagem. Foram detectadas respostas de anticorpos de ligação, medidas por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), de forma consistente após uma dose, sendo substancialmente reforçadas após segunda dose, correlacionando-se com títulos de anticorpos neutralizantes. Esses últimos foram medidos usando vários métodos e foram detectados em 32/35 indivíduos após duas doses, atingindo títulos semelhantes aos de soros convalescentes. Foram detectadas respostas tanto de células T CD4+ quanto CD8+ por ELISpot.

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

Uma dose padrão (SD) de reforço de 5×10^{10} partículas virais (vp) administrada 56 dias após a dose inicial induziu aumento nas concentrações de anticorpos polifuncionais (7). Estes foram maiores do que os seguintes reforços de dose baixa (LD) de $2,2 \times 10^{10}$ ou $2,5 \times 10^{10}$ vp, mas não significativamente maiores do que após as doses de reforço administradas aos 28 dias. Esses reforços não aumentaram de forma mensurável a magnitude das respostas das células T. Embora as respostas dos anticorpos neutralizantes do vetor antiadenoviral fossem detectáveis, sua presença não foi associada a respostas reduzidas de anticorpos ou células T anti-SARS CoV2 às doses de reforço da vacina.

Os títulos de anticorpos neutralizantes antiespícula, bem como as respostas de anticorpos funcionais mediadas por Fc, incluindo fagocitose de neutrófilos/monócitos dependentes de anticorpos, ativação do complemento e ativação de células assassinas naturais, foram substancialmente aumentados por uma dose de reforço da vacina. Uma SD de reforço pleno da vacina induziu respostas de anticorpos mais fortes do que um reforço LD, embora a magnitude das respostas das células T não tenha aumentado com nenhuma das doses de reforço. A dose de reforço de AZD1222 foi considerada segura e mais bem tolerada do que as doses iniciais.

Estudo COV002 (7)

Na primeira parte desse estudo de fase 2/3, foram incluídos 560 indivíduos, divididos em três faixas etárias diferentes (18-55, 56-69 e > 70 anos), recebendo uma (os dois grupos mais idosos) ou duas doses da vacina AZD1222 ou da vacina MenACWY (controle), com 28 dias de intervalo. Dois regimes de dose foram usados (LD e SD).

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

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

A taxa de conversão sorológica (aumento de quatro vezes ou mais em relação ao início do estudo) para anticorpos de ligação a S ficou acima de 98% em 28 dias após a primeira dose, e acima de 99% em 28 dias após a segunda dose para participantes soronegativos no início do estudo. A taxa de conversão sorológica, medida em um estudo de neutralização ao vivo, ficou acima de 80% 28 dias após a primeira dose e acima de 99% 28 dias após a segunda dose para participantes que eram soronegativos no início do estudo.

A AZD1222 parece ser mais bem tolerada em adultos mais idosos do que em adultos mais jovens e teve imunogenicidade semelhante em todas as faixas etárias após uma dose de reforço (7).

No estudo COV002, alguns participantes designados para receber doses SD iniciais e de reforço de fato receberam dose menor que a primeira dose pretendida (aproximadamente equivalente à LD fornecida durante a parte de fase 2 do estudo). O intervalo entre a dose inicial e a de reforço para todos esses indivíduos LDSD também foi maior do que o inicialmente previsto: cerca de 12 semanas. Entre os indivíduos que receberam doses SD iniciais e de reforço (SDSD), os intervalos entre as doses variaram, na maior parte dos casos entre 4 e 12 semanas. Nesse grupo, a imunogenicidade observada (por imunostudo) (8) após a dose de reforço aumentou com o intervalo de dose mais longo. A imunogenicidade foi semelhante entre aqueles que receberam a dose inicial mais baixa com intervalo de dose mais longo e entre aqueles que receberam a dose inicial padrão com intervalo de dose mais longo.

Eficácia

A análise de eficácia relatada reflete os dados coletados até 7 de dezembro de 2020 nos quatro estudos e inclui pacientes que receberam duas doses padrão (SDSD) com qualquer intervalo entre as doses (variando de 3 a 23 semanas (21 a 159 dias).

COV001 (Reino Unido, fase 1/2). Esse estudo em humanos adultos, de 18-55 anos de idade, foi projetado para avaliar vários regimes de dosagem e utilizou um regime de dose única ou de duas doses de AZD1222 ou MenACWY (controle), diferentes níveis de dosagem (SD e LD) e vários esquemas de dosagem.

COV002 (Reino Unido, fase 2/3). Esse estudo envolveu participantes de 19 locais de estudo e indivíduos visados que trabalham em profissões com alta possibilidade de exposição ao SARS-CoV-2, tais como aqueles que trabalham em ambientes de saúde e de assistência social. Esse estudo começou incluindo participantes com idades entre 18 e 55 anos. Apenas uma dose de vacina foi planejada inicialmente, mas foi aumentada para duas com base nos achados de imunogenicidade dos estudos de Fase 1/2 (COV001). Também foram incluídos, posteriormente, participantes com mais de 55 anos de idade, com intervalo mais curto entre a primeira e a segunda dose. Os participantes receberam uma dose única ou regime de duas doses da vacina AZD1222 ou MenACWY. A maioria dos participantes teve um intervalo entre as doses de 4 a 12 semanas, e cerca de 20% tiveram intervalo superior a esse.

COV003 (Brasil, fase 3). Esse estudo envolveu participantes com alto risco de exposição ao vírus, incluindo profissionais de saúde, em seis locais espalhados por todo o país. O recrutamento de participantes no Brasil começou pouco depois do estudo COV002 (Reino Unido) e eles receberam duas doses da vacina com até 12 semanas de intervalo (meta de 4 semanas). Os participantes receberam duas doses de AZD1222 ou primeira dose de MenACWY e segunda dose de placebo de soro fisiológico. Para menos de 2% dos participantes, o intervalo entre as doses foi de mais de 12 semanas.

COV005 (África do Sul, fase 1/2). Este estudo envolveu adultos com e sem HIV em sete locais do país. O estudo começou aproximadamente na mesma época que o estudo do Brasil; os participantes receberam duas doses da vacina AZD1222 ou placebo de soro fisiológico em um intervalo de dose de menos de 4 semanas a 12 semanas. O intervalo entre as doses nunca foi superior a 12 semanas.

Gestantes e lactantes foram excluídas de todos os estudos.

Os dados demográficos do início do estudo foram divididos de modo bem equilibrado entre o grupo de tratamento com vacina e o grupo-controle. Na análise conjunta de todos os quatro estudos, entre os participantes que receberam duas doses padrão (SDSD) da vacina com qualquer intervalo entre as doses (corte de dados em 7 de dezembro de 2020): 90,2% dos participantes tinham de 18 a 64 anos e 9,8% tinham 65 anos ou mais; 54,4% dos sujeitos eram do sexo feminino; 71,8% eram brancos, 11,8% eram negros e 3,4% eram asiáticos. No total, 2.592 (36,0%) participantes tinham pelo menos uma comorbidade preexistente (definida como IMC \geq 30 kg/m², distúrbio cardiovascular, doença respiratória ou diabetes).

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

Eficácia contra COVID-19

O desfecho primário foi especificado como eficácia contra a COVID-19 sintomática 15 dias após a segunda dose entre os participantes que eram soronegativos no início do estudo. Um total de 14.380 participantes foram elegíveis para inclusão na análise de eficácia (43% no Reino Unido, 47% no Brasil, 10% na África do Sul). Houve 271 casos de COVID-19 com início 15 dias ou mais após a dose 2, com 74 casos no grupo vacinado e 197 no grupo controle. A estimativa da eficácia da vacina (VE) foi de 63,09% [intervalo de confiança de 95% (IC) 51,81-71,73%].

Apenas cerca de 9,8% dos participantes tinham 65 anos ou mais e, entre estes, houve apenas 12 casos de COVID-19: 4 no grupo de vacina e 8 no grupo controle (EV = 51,91%; IC 95%-59,98% a 85,54%).

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

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

O intervalo entre a primeira e a segunda dose variou, mas até 12 semanas não houve evidência de diminuição da eficácia.

Eficácia contra hospitalização por COVID-19 (escala de progressão clínica da OMS ≥ 4)

Na população total do estudo, houve 24 casos de COVID-19 que precisaram ser hospitalizados, 2 no grupo da vacina e 22 no grupo controle. Durante o período de 22 dias após a primeira dose, não houve casos hospitalizados no grupo vacinado e 14 no grupo controle. No período de 15 ou mais dias após a segunda dose houve, respectivamente, 0 e 8 casos hospitalizados.

Eficácia contra a COVID-19 grave (escala de progressão clínica da OMS ≥ 6)

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

Resumo

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

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

Um resumo das principais conclusões é apresentado na Tabela 1:

Tabela 1. Eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada virologicamente, ocorrendo 15 dias ou mais após a segunda dose

Subgrupo	Participantes com eventos		EV (%)	IC 95% (%)	Valor de p
	AZD1222 N.º (%)	Controle N.º (%)			
SDSD, qualquer intervalo de dose					
Geral	74/7201 (1,03)	197/7179 (2,74)	63,09	(51,81; 71,73)	< 0,001
Faixa etária					
≥ 65 anos	4/703 (0,57)	8/680 (1,18)	51,91	(-59,98; 85,54)	0,233
18-64 anos	70/6498 (1,08)	189/6499 (2,9)	63,47	(51,95; 72,23)	< 0,001
Presença de comorbidade no início do estudo					
Sim	28/2516 (1,11)	75/2540 (2,95)	61,87	(41,15; 75,29)	< 0,001
Não	46/4309 (1,07)	115/4227 (2,72)	61,62	(45,98; 72,73)	< 0,001
Sexo					
Masculino	24/3285 (0,73)	82/3237 (2,53)	71,34	(54,85; 81,81)	< 0,001
Feminino	50/3916 (1,28)	115/3942 (2,92)	56,97	(40,04; 69,12)	< 0,001
País					
Reino Unido	23/3048 (0,75)	82/3136 (2,61)	71,70	(55,07; 82,17)	< 0,001
Brasil	49/3414 (1,44)	112/3339 (3,35)	57,61	(40,73; 69,68)	< 0,001
África do Sul	2/739 (0,27)	3/704 (0,43)	37,13	(-276,69; 89,51)	0,611
Intervalo de tempo entre a dose 1 e a dose 2					
4-8 semanas	54/4796 (1,13)	117/4662 (2,51)	56,42	(39,86; 68,43)	< 0,001
9-12 semanas	11/1053 (1,04)	39/1101 (3,54)	70,48	(42,41; 84,87)	< 0,001
> 12 semanas	8/1146 (0,70)	38/1213 (3,13)	77,62	(51,98; 89,57)	< 0,001

Segurança

A análise de segurança relatada neste documento reflete os dados obtidos até 4 de novembro de 2020.

A análise da segurança geral da vacina AZD1222 é baseada em uma análise provisória de dados agrupados de quatro estudos clínicos. No momento da análise, havia dados de segurança disponíveis para 23.745 participantes com 18 anos ou mais. Destes, 12.021 indivíduos receberam pelo menos uma dose da vacina e 8.266 receberam duas doses.

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

As características demográficas foram geralmente semelhantes nos grupos de vacina e controle. Entre os participantes que receberam a AZD1222, 90,3% tinham entre 18 e 64 anos, e 9,7% tinham 65 anos ou mais. A maioria dos vacinados eram brancos (75,5%), 10,1% eram negros e 3,5% eram asiáticos; 55,8% eram mulheres e 44,2% homens.

Reações adversas

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

As reações adversas notificadas com mais frequência foram sensibilidade no local da injeção (63,7%), dor no local da injeção (54,2%), dor de cabeça (52,6%), fadiga (53,1%), mialgia (44,0%), mal-estar (44,2%), pirexia [incluindo febrícula (33,6%) e febre $> 38^{\circ}\text{C}$ (7,9%)], calafrios (31,9%), artralgia (26,4%) e náuseas (21,9%).

A incidência de indivíduos com pelo menos um evento solicitado local ou sistêmico após qualquer vacinação foi mais alta no dia 1 após a vacinação, diminuindo para 4% e 13%, respectivamente, no dia 7. Os eventos adversos sistêmicos (EAs) solicitados mais comuns no dia 7 foram fadiga, dor de cabeça e mal-estar.

- Muito comuns ($\geq 10\%$ dos indivíduos): dor de cabeça, náuseas, mialgia, artralgia, sensibilidade no local da injeção, dor no local da injeção, calor no local da injeção, prurido no local da injeção, fadiga, mal-estar, febre, calafrios.
- Frequentes (1%-10% dos indivíduos): edema no local da injeção, eritema no local da injeção, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Os dados de segurança são limitados em idosos, especialmente entre os com ≥ 65 anos. A frequência e gravidade dos EAs solicitados foram mais baixas em indivíduos ≥ 65 anos, e a incidência de eventos adversos graves (EAGs) e eventos adversos de interesse especial (EAIE) foi semelhante naqueles com menos e mais de 65 anos. Não houve diferença clinicamente relevante observada na grande população de indivíduos que tinham pelo menos uma comorbidade.

Eventos adversos de interesse especial

Eventos neuroinflamatórios

Um número muito pequeno de eventos neuroinflamatórios foi relatado após a vacinação. Uma relação causal não foi estabelecida.

Casos neurológicos de interesse

Um novo diagnóstico de esclerose múltipla foi observado no braço da vacina de um sujeito, com início dos sintomas dez dias após a primeira dose. Uma ressonância magnética (RM) do cérebro e da medula espinhal demonstrou múltiplas lesões. Todas, exceto uma, dessas lesões não aumentaram o gadolínio, sugerindo que a maioria das lesões era anterior à dose da vacina.

Um caso provável de mielite inflamatória de segmento curto foi observado em um indivíduo no braço da vacina, embora o diagnóstico não seja seguro. O início dos sintomas ocorreu 14 dias após a segunda dose da vacina.

Os dados disponíveis não permitem concluir com certeza uma associação causal entre a vacina e os dois casos.

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

Paralisia facial

Foram observados seis casos de paralisia facial, três no grupo vacina e três no grupo controle. Os três casos do grupo da vacina foram todos “paralisia do nervo facial” unilateral, dois tinham características que sugeriam não estarem

relacionados à vacinação (um caso foi considerado relacionado a uma otite média/mastoidite supurativa crônica e o outro ocorreu 80 dias após a vacinação).

Doenças neuroinflamatórias estão incluídas no plano de gestão de riscos como possível risco importante e serão monitoradas de perto por atividades de farmacovigilância de rotina e de outra natureza.

Eventos adversos graves

Cinco EAGs foram considerados relacionados à vacinação, dos quais dois estavam no grupo da vacina (pirexia e mielite transversa) e três estavam no grupo controle (anemia hemolítica autoimune, aumento da proteína C reativa e mielite).

Considerações especiais

Gravidez

Foi relatada gravidez em 21 indivíduos: 12 no grupo da vacina e 9 no grupo placebo. Cinco casos terminaram em aborto espontâneo: dois no grupo da vacina e três no grupo placebo.

Há estudos em andamento em animais sobre possível toxicidade durante a reprodução e desenvolvimento. Estudos pré-clínicos preliminares não indicam efeitos prejudiciais na fertilidade, na gravidez, no desenvolvimento embrionário, no parto ou no desenvolvimento pós-natal.

Estão planejados um subestudo de gravidez e um registro de gravidez.

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

Amamentação

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

População pediátrica

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

Imunossupressão

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

Segurança relacionada às interações da vacina

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

Considerações para vacinar adultos mais idosos (com ³ 65 anos)

A eficácia da vacina em idosos de 65 anos ou mais é incerta, porque apenas 9,8% dos participantes do estudo estavam nessa faixa etária. O tamanho dessa amostra era muito pequeno para permitir que a eficácia da vacina fosse estimada com precisão nessa faixa etária, uma vez que a taxa de infecção nessa faixa etária era relativamente baixa (por exemplo, como resultado do comportamento de proteção). Somente foram observados oito casos no grupo controle e

quatro casos no grupo da vacina 15 dias ou mais após a segunda dose da vacina (com base na data de corte de dados de 7 de dezembro de 2020), resultando em eficácia da vacina de 51,91% (IC 95%: -59,98% a 85,54%). A eficácia foi observada a partir do dia 22 após a primeira dose. Embora um intervalo mais longo entre as doses tenha aumentado a eficácia e a imunogenicidade no grupo de estudo como um todo, dados relevantes não estão disponíveis para os idosos, pois a maioria deles recebeu a segunda dose 4-6 semanas após a primeira. Nenhum caso de COVID-19 que exigiu hospitalização foi registrado entre aqueles que receberam duas doses da vacina, em comparação com dois casos no grupo controle dessa faixa etária. Os dados de segurança de 1.169 destinatários da vacina nessa faixa etária indicam que a vacina foi bem tolerada, sem sinais de segurança preocupantes. No entanto, a detecção de resultados raros exigirá monitoramento de segurança contínuo durante os estudos de fase 3 em andamento e o uso do programa da vacina. Os dados de imunogenicidade dos estudos de fase 1/2 indicam altas taxas de conversão sorológica de anticorpos de ligação a S após a primeira SD (97,8%) e após a segunda SD (100%) em adultos mais idosos, e as respostas das células T foram comparáveis nas faixas etárias mais idosas e mais jovens. (3-7)

A taxa de mortalidade por infecção para COVID-19 aumenta exponencialmente com a idade e a maioria das mortes em todo o mundo ocorreu entre adultos com mais de 65 anos (9, 10). Os adultos mais idosos são, portanto, identificados como população prioritária no Roteiro do SAGE da OMS para priorização de usos de vacinas contra a COVID-19 no contexto de fornecimento limitado (11). Essa priorização é apoiada pelo uso de modelos do impacto da vacina, incluindo situações com eficácia da vacina substancialmente reduzida em adultos mais idosos (12).

Variantes emergentes e preocupantes do vírus

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

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

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

A linhagem N501Y.V2 (B.1.351) identificada pela primeira vez na África do Sul contém três mutações RBD e uma mutação NTD (L18F, D80A, D215G, R246I), e uma deleção de três aminoácidos das posições 242 a 244. A avaliação da sensibilidade da B.1.351 para neutralizar anticorpos de doadores convalescentes infectados com o vírus da linhagem original, usando ensaio de neutralização do vírus pseudotipado com a proteína da espícula (PSVA), demonstrou que 48% dos soros foram incapazes de neutralizar a B.1.351, com o restante mostrando capacidade de neutralização 3-86 vezes menor do que com o vírus da linhagem original (15). Isso foi corroborado usando um estudo de neutralização de vírus vivo (LVNA), que mostrou redução na atividade dos anticorpos que variava de seis vezes a nocaute para a variante B.1.351 (16).

Um preprint do trabalho em andamento relata que a vacina AZD1222 tem eficácia semelhante contra a cepa de coronavírus B.1.1.7 que circula atualmente no Reino Unido em relação às variantes circulantes anteriormente (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160). A proteção contra a infecção sintomática foi semelhante apesar de que os títulos de anticorpos neutralizantes tenham sido mais baixos nos indivíduos vacinados contra a variante B.1.1.7 do que contra a cepa original identificada em Wuhan.

No estudo de fase 1/2a, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo da África do Sul (COV005) sobre a segurança e eficácia da vacina AZD1222 em adultos jovens saudáveis de 18 a 65 anos, as amostras de soro da segunda dose (n = 26) foram testadas usando PSVA e LVNA para medir a atividade de neutralização contra as variantes B.1.351. No momento da redação, essa análise não havia sido revisada por pares e estava disponível apenas

como preprint. A variante B.1.351 mostrou alta resistência a soros de vacinados no PSVA e LVNA. Na análise de objetivo primário, 23 (3,2%) de 717 receptores de placebo e 19 (2,5%) de 750 vacinados desenvolveram COVID-19 leve a moderada; EV 21,9% (IC 95%: -49,9 a 59,8). Dos 42 casos de desfecho primário, 39 (92,9%) foram devido à variante B.1.351, contra a qual EV foi de 10,4% (IC de 95%: -76,8 a 54,8).

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

As evidências indiretas são compatíveis com proteção contra a COVID-19 grave; porém, ainda precisam ser demonstradas nos ensaios clínicos em andamento e em avaliações pós-implementação. Esses achados preliminares destacam a necessidade urgente de uma abordagem coordenada de vigilância e avaliação de variantes e seu possível impacto na efetividade da vacina. A OMS continuará monitorando a situação; à medida que novos dados forem disponibilizados, as recomendações serão atualizadas em conformidade com eles.

Referências

1. *Product information AstraZeneca COVID-19 vaccine.* (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf, acessado em 23 de fevereiro de 2021).
2. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):578-582. doi: 10.1038/s41586-020-2608-y. Epub 2020 Jul 30. Erratum in: *Nature*. 2021 Feb;590(7844):E24.
3. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, Edwards JC, Hayes JWP et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines*. 2020 Jul 27;5:69. doi: 10.1038/s41541-020-00221-3.
4. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. Epub 2020 Jul 20. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):466. Erratum in: *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1884.
5. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):270-278. doi: 10.1038/s41591-020-01194-5. Epub 2020 Dec 17.
6. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):279-288. doi: 10.1038/s41591-020-01179-4. Epub 2020 Dec 17.
7. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1. Epub 2020 Nov 19. Erratum in: *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1978. PMID: 33220855; PMCID: PMC7674972.
8. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK. Public Assessment Report. Authorisation for Temporary Supply. COVID-19 Vaccine AstraZeneca, solution for injection in multidose container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). December 2020. (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949772/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_05.01.2021.pdf, acessado em 23 de fevereiro de 2021).

9. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020 Dec;35(12):1123-1138. doi: 10.1007/s10654-020-00698-1. Epub 2020 Dec 8.
10. O’Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J et al. *Nature*. 2021 Feb;590(7844):140-145. doi: 10.1038/s41586-020-2918-0. Epub 2020 Nov 2.
11. Roteiro do SAGE da OMS para priorizar o uso das vacinas contra a COVID-19 no contexto de suprimento limitado. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>, acessado em 23 de fevereiro de 2021).
12. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, Lipsitch M, Cobey S, Grad YH, Larremore DB. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*. 2021 Jan 21:eabe6959. doi: 10.1126/science.abe6959. Epub ahead of print.
13. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, Bloom JD. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021 Feb 8:S1931-3128(21)00082-2. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003. Epub ahead of print.
14. 14, Volz E, Mishra S, Chand M et al. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv* 2021: 2020.12.30.20249034.
15. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T et al. SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv* 2021
16. Cele S, Gazy I, Jackson L et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. *medRxiv* 2021: 2021.01.26.212502241

Anexos

Observação:

Os anexos 1-6 contêm tabelas que resumem a classificação das recomendações, das avaliações, do desenvolvimento e das análises (GRADE). Os anexos 7-9 contêm as tabelas do esquema de evidências para recomendação do SAGE (tabelas ETR). As tabelas ETR são baseadas no DECIDE Work Package 5: Estratégias para comunicação de evidências para orientar as decisões sobre intervenções nos sistemas de saúde e na saúde pública. Evidência para uma recomendação (para uso em debate de orientação) (www.decide-collaboration.eu/, acessado em 11 de janeiro de 2021).

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

População:		Adultos (18-64 anos)		
Intervenção:		Duas doses da vacina AZD1222		
Comparação:		Placebo/controlado ativo		
Desfecho:		COVID-19 (confirmada por PCR)		
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina AZD1222 em comparação com o placebo/controlado ativo na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos (18-64 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		1/RCT (1)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Não grave ^b	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
		Resposta à dosagem	Não aplicável	0
		Viés antagonístico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			
Resumo dos achados	Declaração de 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 ou ⊕⊕⊕⊕).	
	Conclusão		Estamos muito confiantes de que 2 doses da vacina AZD1222 são eficazes na prevenção de COVID-19 confirmada por PCR em adultos (18-64 anos).	

Referência

1. Single dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, accessed 3 February 2021).

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

^b Os dados sobre proteção de longo prazo provenientes do estudo clínico de fase 3 em andamento permanecem limitados, pois até agora somente foram relatados dados do estudo para um acompanhamento de aproximadamente dois meses. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. O SAGE continuará a analisar quaisquer dados que venham a surgir e ajustar sua avaliação de qualidade, conforme necessário.

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

População:		Adultos (18-64 anos)		
Intervenção:		Uma ou duas doses da vacina AZD1222		
Comparação:		Placebo/vacinação com controle ativo		
Desfecho:		Eventos adversos graves após imunização		
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com AZD1222 em comparação com placebo/controle ativo em adultos (18-59 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		2/RCT (1, 2)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Grave ^b	-1
		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
		Resposta à dosagem	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			
Resumo dos achados	Declaração de qualidade da evidência		As evidências apoiam nível moderado de confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 3 ou ⊕⊕⊕).	
	Conclusão		Estamos moderadamente confiantes de que o risco de eventos adversos graves após uma ou duas doses da vacina AZD1222 em adultos (18-64 anos) seja baixo.	

Referências

1. Single dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, accessed 3 February 2021).
2. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.

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

^b Rebaixado pelas seguintes limitações: o estudo não foi adequadamente alimentado para detectar eventos adversos raros (ou seja, menos do que cerca de 1 em 2.000). Estes somente podem surgir quando grandes populações forem vacinadas. O tempo limitado de acompanhamento do estudo clínico pode não permitir a detecção de eventos adversos ocorridos vários meses após a vacinação.

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

População:	Adultos mais idosos (≥ 65 anos)			
Intervenção:	Duas doses da vacina AZD1222			
Comparação:	Placebo/controlado ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina AZD1222 em comparação com o placebo/ controle ativo na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos mais idosos (≥ 65 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		1/ RCT (1)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Grave ^b	-1
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Resposta à dosagem	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			2
Resumo dos achados	Declaração de qualidade da evidência		As evidências apoiam nível limitado de confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 2 ou ⊕⊕).	
	Conclusão		Estamos moderadamente confiantes de que duas doses da vacina AZD1222 são eficazes na prevenção de COVID-19 confirmado por PCR em adultos idosos (≥ 65 anos)?	

Referência

1. Single dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, acessado em 3 de fevereiro de 2021).

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

^b Aproximadamente 10% (1.380) dos participantes do estudo tinham 65 anos ou mais. Embora a evidência de apoio (dados de imunogenicidade nessa faixa etária) sugira que a vacina elicit uma resposta imune comparável à de adultos mais jovens, o estudo não mostrou eficácia da vacina estatisticamente significativa nessa faixa etária. A gravíssima imprecisão devido aos grandes intervalos de confiança e o tamanho limitado da amostra foram considerados uma limitação que resulta no rebaixamento das evidências. Os dados sobre proteção de longo prazo provenientes do estudo clínico de fase 3 em andamento permanecem limitados, pois até agora somente foram relatados dados do estudo para um acompanhamento de aproximadamente dois meses. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. O SAGE continuará a analisar quaisquer dados que venham a surgir e ajustar sua avaliação de qualidade, conforme necessário.

Anexo 4. Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 em adultos mais idosos

População:	Adultos mais idosos (≥ 65 anos)			
Intervenção:	Uma ou duas doses da vacina AZD1222			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	Eventos adversos graves após imunização			
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com AZD1222 em comparação com placebo/controle ativo em adultos mais idosos (≥ 65 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		4/RCT (1, 2)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no 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
		Resposta à dosagem	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			2
Resumo dos achados	Declaração de qualidade da evidência		As evidências apoiam um nível limitado de confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 2 ou $\oplus\oplus$).	
	Conclusão		Temos pouca confiança na qualidade da evidência de que o risco de eventos adversos graves após uma ou duas doses da vacina AZD1222 em adultos mais idosos adultos (≥ 65 anos) seja baixo.	

Referências

1. Single dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, acessado em 3 de fevereiro de 2021).
2. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2021;396(10267):1979-93.

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

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

^c Apenas aproximadamente 10% (1.380) dos participantes do estudo tinham 65 anos ou mais. Isso não foi considerado uma limitação que resulta em rebaixamento das evidências.

Anexo 5. Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 em pessoas com comorbidades

População:	Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave			
Intervenção:	Duas doses da vacina AZD1222			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina AZD1222 em comparação com placebo/controle ativo na prevenção de COVID-19 confirmada por PCR em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		3/RCT (1, 2)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Grave ^b	-1
		Imprecisão	Não grave ^c	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Resposta à dosagem	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			3
Resumo dos achados	Declaração de qualidade da evidência		As evidências apoiam nível moderado de confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 3 ou ⊕⊕).	
	Conclusão		Estamos moderadamente confiantes de que duas doses da vacina AZD1222 são eficazes na prevenção de COVID-19 confirmada por PCR em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave, conforme incluído no estudo clínico. Não há dados sobre a vacinação de gestantes ou lactantes ou pessoas imunocomprometidas.	

Referências

1. Single dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, acessado em 3 de fevereiro de 2021).
2. Public assessment report. Authorisation for temporary supply. COVID-19 Vaccine AstraZeneca, solution for injection in multidose container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949772/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_05.01.2021.pdf), acessado em 5 de fevereiro de 2021).

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

^b O estudo excluiu gestantes, lactantes e pessoas imunocomprometidas. Embora pessoas com HIV tenham sido incluídas no estudo, elas não foram incluídas nas análises. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências.

^c As comorbidades subjacentes incluíram IMC ≥ 30 kg/m², distúrbios cardiovasculares, doença respiratória ou diabetes. Aproximadamente 36% da população do estudo tinha pelo menos uma comorbidade. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. Os dados sobre proteção de longo prazo provenientes do estudo clínico de fase 3 em andamento permanecem limitados, pois até agora somente foram relatados dados do estudo para um acompanhamento de aproximadamente dois meses. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. O SAGE continuará a analisar quaisquer dados que venham a surgir e ajustar sua avaliação de qualidade, conforme necessário.

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

População:	Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave			
Intervenção:	Uma ou duas doses da vacina AZD1222			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	Eventos adversos graves após imunização			
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com AZD1222 em comparação com placebo/controle ativo em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		4/RCT (1, 3)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Grave ^b	-1
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Grave ^c	-1
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Resposta à dosagem	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			2
Resumo dos achados	Declaração de qualidade da evidência		As evidências apoiam nível limitado de confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 2 ou ⊕⊕).	
	Conclusão		Temos pouca confiança na qualidade da evidência de que o risco de eventos adversos graves em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave após uma ou duas doses da vacina AZD1222 é baixo.	

Referências

1. Single dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, acessado em 3 de fevereiro de 2021).
2. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2021;396(10267):1979-93.

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

^b Rebaixado pelas seguintes limitações: O estudo não foi adequadamente alimentado para detectar eventos adversos raros (ou seja, menos do que cerca de 1 em 800). Estes somente podem surgir quando grandes populações forem vacinadas. O tempo limitado de acompanhamento do estudo clínico pode não permitir a detecção de eventos adversos ocorridos vários meses após a vacinação.

^c O estudo excluiu gestantes, lactantes e pessoas imunocomprometidas. Embora pessoas com HIV tenham sido incluídas no estudo, elas não foram incluídas nas análises. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências.

Anexo 7. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos

Pergunta:	A vacina AZD1222 deve ser administrada a adultos para prevenir a COVID-19?
População:	Adultos (18-64 anos)
Intervenção:	Duas doses da vacina AZD1222
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 de rápida evolução das vacinas contra a COVID-19, a OMS publicou, até o momento, recomendações provisórias sobre o uso da vacina Pfizer-BioNTech e da vacina Moderna contra a COVID-19. (1, 2).

	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 COVID-19 no mundo ultrapassou 101.571.219 com mais de 2.196.944 mortes. Os casos ocorreram em 190 países ou territórios diferentes em todo o mundo (situação de 30 de janeiro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a 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		Prejuízos da intervenção			
	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>		
Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Usando 7 de dezembro de 2020 como ponto de corte de dados, a análise de eficácia primária mostra que a vacina AZD1222 é 63,1% eficaz (IC 95%: 52,9%-68,6%) em toda a população do estudo. Naqueles com idade entre 18-64 anos, a eficácia da vacina foi de 63,5% (IC de 95%: 52,0-72,2%).</p> <p>A eficácia da vacina em todos os participantes varia de acordo com o intervalo entre a primeira e a segunda dose:</p> <p>Intervalo de <4 semanas: 66,56% (IC 95% -221,8 a 96,5%) Intervalo de 4-8 semanas: (IC 95% 39,9-68,4%) Intervalo de 9-12 semanas: 70,48% (IC 95% 42,4-84,9%) Intervalo de > 12 semanas: 77.62% (IC 95% 52-89,6%)</p> <p>A eficácia da vacina contra COVID-19 que ocorre ≥ 22 dias após a primeira dose (e antes da segunda dose ou até 12 semanas após a primeira dose) foi de 71,42% (IC 95% 51,11%-84,08%) em todos os participantes.</p>	<p>Os resultados de imunogenicidade do estudo de fase 1/2 do Reino Unido, em 1.077 adultos saudáveis com idade entre 18-55 anos (3), e uma coorte de fase 2 em adultos mais idosos (≥56 anos) (4) mostraram a indução de anticorpos neutralizantes e de ligação, com títulos de anticorpos mais elevados após uma segunda dose da vacina (3, 4, 5).</p> <p>A vacina induziu ainda mais células T CD4+ e CD8+ em adultos com idade entre 18-55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma única dose (6).</p>
Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Dados de mais de 12.021 participantes demonstram que a vacina AZD1222 foi bem tolerada em todas as populações.</p> <p>No geral, 86% dos indivíduos do grupo da vacina (dias 0-7 após qualquer vacinação) tiveram pelo menos um EA solicitado em comparação com 72% do grupo controle. A maioria dos EAs solicitados foram leves ou moderados. Dez por cento dos indivíduos do grupo da vacina tiveram pelo menos um EA solicitado local de grau 3 ou superior e 8% tiveram pelo menos um evento solicitado sistêmico de grau 3 ou superior, em comparação com 6% e 3% no grupo controle, respectivamente. Os EAs solicitados foram mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose do que depois da primeira.</p> <p>Os EAs sistêmicos solicitados que foram relatados com mais frequência no grupo de dose padrão da vacina após qualquer vacinação foram fadiga (53%) e cefaleia (53%). Menos de 1% dos indivíduos relatou um evento adverso sério (EAG) e a taxa de notificação foi equilibrada entre os dois grupos de estudo (0,7% grupo vacina, 0,8% grupo controle).</p> <p>Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAG para qualquer subgrupo (país, idade, estado sorológico ou comorbidade).</p> <p>Ainda não há dados de segurança de longo prazo disponíveis e o tempo de acompanhamento permanece limitado.</p>	<p>Os resultados de um estudo de imunogenicidade e segurança de fase 1/2 sugerem um perfil de segurança aceitável em adultos saudáveis com idade entre 18-55 anos (e) bem como em adultos mais idosos (≥ 56 anos) (4).</p>

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i>	<i>Favorece a comparação</i>	<i>Favorece ambas</i>	<i>Não favorece nenhuma</i>	Incerto	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.	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Qual é a qualidade geral dessas evidências para os desfechos essenciais?	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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	Qual é a certeza da importância relativa dos resultados 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>	As evidências científicas disponíveis sobre a importância relativa da intervenção, bem como os pesos relativos que a população-alvo atribui aos resultados desejáveis (ou seja, proteção conferida pela vacina) e os resultados indesejáveis (ou seja, os sinais de segurança atualmente relatados) variam. Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos atribuídos aos 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>	A evidência científica disponível sugere que a população-alvo provavelmente atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos indesejáveis relacionados à vacinação com 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?				A AZD1222 pode ser distribuída e armazenada usando a infraestrutura de cadeia de frio existente (a 2°C-8°C) (9) e não requer capacidade de cadeia de ultrafrio. Além disso, como a AZD1222 pode ser fabricada com a capacidade de fabricação amplamente disponível em todo o mundo (8), espera-se que seu preço seja inferior ao de outras vacinas contra a COVID-19 que utilizam plataformas de fabricação novas e menos disponíveis. Prevê-se também que os preços da AZD1222 sejam mais baixos do que os de muitas outras vacinas COVID-19, porque o fornecedor se comprometeu a renunciar aos lucros (9). No entanto, serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra a COVID-19, especialmente tendo em vista: (i) o fato de que a vacinação contra a COVID-19 provavelmente será priorizada para certas populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem que haja programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais, e (ii) a urgência da implantação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais de pico de demanda para acelerar a implementação com procedimentos de prevenção e controle de infecção adequados no contexto da COVID-19. Os recursos necessários incluem não apenas recursos humanos, custos das vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações e vigilância de segurança da imunização.	Estima-se que US\$ 15,9 bilhões são necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Acesso às Ferramentas contra a COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, a fim de prover 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes da COVAX, os acordos de aquisição bilaterais ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora da COVAX (10). 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 (11).
	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>		
	<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>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Não foram realizadas análises formais de custo-efetividade global, mas as evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo da vacinação contra a COVID-19 em geral em nível global.</p> <p>Não foi realizada nenhuma análise formal de custo-efetividade da AZD1222 em comparação com outras vacinas. Espera-se que a vacina AZD1222 seja menos dispendiosa do que muitas outras vacinas contra COVID-19 (ver subcritério anterior). A eficácia de nível individual contra COVID-19 pode ser menor do que a de alguma outra vacina contra COVID-19; mais dados são necessários para avaliar a eficácia contra outros parâmetros (por exemplo, hospitalizações evitadas; ver texto principal). A capacidade de usar a AZD1222 na infraestrutura de rede de frio existente em todos os locais do país pode permitir uma cobertura mais alta em nível populacional.</p> <p>As análises de custo-efetividade devem ser realizadas em nível de país; o custo-efetividade da vacinação contra a COVID-19 pode variar por país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva de análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram aproximadamente US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução da atividade empresarial e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a COVID-19 proverá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas evitadas no produto interno bruto (GDP). (10;12-18)</p>
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas desigualdades em saúde?	<i>Aumentado</i>	<i>Incerto</i>	<i>Reduzido</i>	<i>Variável</i>	<p>Equidade e considerações éticas são fundamentais. O SAGE produziu uma Estrutura de Valores (19), que provê orientação sobre a distribuição justa de vacinas contra a COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra a COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das desigualdades em saúde.</p> <p>Os requisitos de armazenamento e distribuição da vacina AZD1222 são os mesmos de muitas outras vacinas atualmente em uso globalmente. A capacidade da cadeia de frio para vacinas existente, disponível em quase todos países, poderia ser aproveitada para a distribuição das vacinas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das desigualdades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, ao mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados membros participantes (20).</p>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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>	Não há evidências científicas disponíveis. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em especial os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor dela.	O fato de 190 economias estarem participando da COVAX sugere uma aceitabilidade muito alta da vacinação contra a COVID-19 em geral, embora não necessariamente esta vacina em particular.	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	A aceitabilidade da vacina COVID-19, em geral, varia entre (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma enquete global (19 países) sobre a taxa de aceitação na população geral de qualquer produto da vacina contra a COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra a COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (21). São realizadas periodicamente enquetes representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles que desejam receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra a COVID-19 (não específica de produto). Embora essas enquetes sejam limitadas a países selecionados, elas fornecem certo grau de percepção sobre a aceitação da vacina e as tendências ao longo do tempo (22; 23).		
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
VIABILIDADE	É praticável implementar a intervenção?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	Supõe-se que essa vacina seja facilmente implementável nos locais, incluindo países de baixa e média renda, com logística de vacinas e infraestrutura de distribuição existentes. A administração da vacina a novos grupos-alvo, atualmente não cobertos pelos programas de imunização nacional, pode ser um problema em certos locais.	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis em muitas situações		As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria das situações			O equilíbrio entre as consequências desejáveis e indesejáveis é bem balanceado ou incerto		As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria das situações	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria das situações
	<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"/> Somente no estrito contexto de pesquisa <input checked="" type="checkbox"/> Apenas com monitoramento e avaliação direcionados <input type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub) populações específicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	<p>A vacinação com a vacina AZD1222 é recomendada para pessoas com 18 anos ou mais. À luz da observação de que a eficácia de duas doses e a imunogenicidade aumentam com um intervalo mais longo entre as doses, a OMS recomenda um intervalo de 8 a 12 semanas entre elas. Se a segunda dose for administrada inadvertidamente menos de quatro semanas após a primeira, a dose não precisa ser repetida. Se a administração da segunda dose for inadvertidamente adiada para além de 12 semanas, ela deve ser administrada o mais cedo possível. Recomenda-se que todos os indivíduos vacinados recebam duas doses.</p>			
CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO				
PRIORIDADES DE PESQUISA, AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO	<p>A OMS recomenda as seguintes atividades e pesquisas de monitoramento pós-autorização.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vigilância e monitoramento de segurança: <ul style="list-style-type: none"> – eventos adversos graves, anafilaxia e outras reações alérgicas graves, paralisia facial, mielite transversa, casos de síndrome inflamatória multissistêmica após vacinação, casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte; – taxas básicas de EAIEs, resultados maternos e neonatais e mortalidade em grupos priorizados para vacinação. • Efetividade da vacina: <ul style="list-style-type: none"> – efetividade da vacina em idosos; – efetividade da vacina em relação ao intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose; – efetividade da vacina em relação a novas variantes do vírus; – efetividade da vacina ao longo do tempo e se a proteção pode ser prolongada por doses de reforço; – estudos de reforço com vacinas heterólogas; – estudos para investigar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral; – avaliação e relatório de infecções recorrentes pós-vacinação e dados de sequenciamento do vírus; – estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e a duração da imunidade usando estudos de neutralização padronizada, células T e imunidade de mucosa. • Subpopulações: <ul style="list-style-type: none"> – estudos prospectivos sobre a segurança da AZD1222 em gestantes e lactantes; – ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da vacinação de pessoas com menos de 18 anos; – dados de segurança sobre vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e doenças autoimunes. • Logística de vacinação: <ul style="list-style-type: none"> – estudos de imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo a vacina pneumocócica e a vacina contra gripe, em adultos e idosos; – segurança, imunogenicidade, impacto da segunda dose adiada, conforme implementado atualmente por alguns países; – estudos de intercambiabilidade e “<i>mix and match</i>” [misturar e combinar] dentro e entre as plataformas de vacinas contra a COVID-19; – estabilidade da vacina em condições alternativas de distribuição e armazenamento de cadeia de frio. • Variantes do vírus: <ul style="list-style-type: none"> – vigilância global da evolução do vírus e do impacto das variantes do vírus na efetividade da vacina para apoiar a atualização das vacinas; – uso de modelos para determinar as trocas no uso de vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes; – estudos de reforços com formulações atualizadas da vacina. 			

Referências

1. Recomendações provisórias para o uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19, acessado em 31 de janeiro de 2021).
2. Recomendações provisórias para o uso da vacina Pfizer-BioNTech contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-2021.1, acessado em 31 de janeiro de 2021).
3. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
4. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396(10267):1979-93.
5. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):279-288.
6. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* 27, 270-278 (2021).
7. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf, acessado em 1 de fevereiro de 2021).
8. Pushing boundaries to deliver COVID-19 vaccine across the globe. AstraZeneca; 2021 (www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/pushing-boundaries-to-deliver-covid-19-vaccine-across-the-globe.html, acessado em 31 de janeiro de 2021).
9. AstraZeneca takes next steps towards broad and equitable access to Oxford University's COVID-19 vaccine. AstraZeneca; 2020 (www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-takes-next-steps-towards-broad-and-equitable-access-to-oxford-universitys-covid-19-vaccine.html, acessado em 31 de janeiro de 2021).
10. ACT Accelerator: um caso de investimento econômico e requisitos de financiamento. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/economic-investment-case-final-v2.pdf?sfvrsn=91d67ff6_4&download=true, acessado em 13 de dezembro de 2020).
11. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Program (SPRP) using the Multiphase Programmatic Approach (MPA) Project : additional financing. Washington, DC: World Bank Group; 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 21 de dezembro de 2020).
12. Cutler DM, Summers LH. The COVID-19 pandemic and the \$16 trillion virus. *JAMA*. 2020;324(15):1495-6.
13. Sandmann FG, White PJ, Ramsay M, Jit M. Optimising benefits of testing key workers for infection with SARS-CoV-2: a mathematical modelling analysis. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 12, 15 December 2020, Pages 3196-3203.
14. Ending the COVID-19 pandemic: the need for a global approach. New York: Eurasia Group; 2020 (www.who.int/publications/m/item/ending-the-covid-19-pandemic-the-need-for-a-global-approach, acessado em 13 de dezembro de 2020).
15. Hafner M, Yerushalmi E, Fays C, Dufresne E, Van Stolk C. COVID-19 and the cost of vaccine nationalism. Cambridge: RAND Europe; 2020 (www.rand.org/t/RRA769-1, acessado em 13 de dezembro de 2020).
16. World economic outlook: a long and difficult ascent. Washington, DC: International Monetary Fund; 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).

17. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med.* 2020;59(4):493-503.
18. Cakmakli C, Demiralp S, Kalemli-Ozcan, Yesiltas S, Yildirim M. The economic case for global vaccinations: an epidemiological model with international production networks. Paris: International Chamber of Commerce; 2021 (<https://iccwbo.org/publication/the-economic-case-for-global-vaccinations/>, acessado em 1 de fevereiro de 2021).
19. Esquema de valores do SAGE da OMS para a alocação e priorização da vacinação contra COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination, acessado em 23 de novembro de 2020).
20. ACT Accelerator e mecanismo COVAX. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/initiatives/act-accelerator, acessado em 23 de novembro de 2020).
21. 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. *Nature Medicine* volume 27, pages225-228(2021).
22. YouGov (<https://yougov.co.uk/>, acessado em 31 de janeiro de 2021).
23. Global attitudes on COVID-19 vaccine. Ipsos survey. (www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-december-2020, acessado em 31 de janeiro de 2021).

Anexo 8. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos mais idosos

Pergunta:	A vacina AZD1222 deve ser administrada a adultos mais idosos para prevenir a COVID-19?						
População:	Adultos mais idosos (≥ 65 anos)						
Intervenção:	Duas doses da vacina AZD1222						
Comparação(ões):	Controle ativo/placebo						
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)						
Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são uma ferramenta crítica no combate à pandemia. No campo de rápida evolução das vacinas contra a COVID-19, a OMS publicou, até o momento, recomendações provisórias sobre o uso da vacina Pfizer-BioNTech e da vacina Moderna contra a COVID-19 (1, 2).							
	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 COVID-19 no mundo ultrapassou 101.571.219 com mais de 2.196.944 mortes. Os casos ocorreram em 190 países ou territórios diferentes em todo o mundo (situação de 30 de janeiro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública. Os adultos mais idosos são particularmente afetados pela COVID-19 e apresentam um risco significativamente maior de desfechos graves da COVID-19 e morte.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a 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>	Cerca de 10% da população do estudo na análise primária (data de corte de dados 7 de dezembro de 2020; estudos COV001, COV002, COV003, COV005) tinham 65 anos ou mais. A análise de eficácia primária de duas doses padrão em qualquer intervalo encontrou uma eficácia da vacina de 51,9% (IC 95% -60,9-86,0%) em indivíduos com 65 anos ou mais contra COVID-19, começando 15 dias após a segunda dose. Uma proporção relativamente pequena de participantes tinha 65 anos ou mais e o número de casos de COVID-19 nessa faixa etária foi muito pequeno para permitir uma avaliação da proteção com base apenas nos dados de eficácia. Não houve hospitalizações por COVID-19, nenhuma doença COVID-19 grave e nenhuma morte por COVID-19 em participantes ≥ 65 anos de idade que receberam a vacina.	Os resultados de imunogenicidade do estudo de fase 1/2 do Reino Unido, em 1.077 adultos saudáveis com idade entre 18-55 anos (e) e uma coorte de fase 2 em adultos mais idosos (≥ 56 anos) (4) mostram a indução de anticorpos neutralizantes e de ligação, com títulos de anticorpos mais elevados após uma segunda dose da vacina (3; 4; 5). A vacina induziu ainda mais células T CD4+ e CD8+ em adultos com idade entre 18-55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma única dose (6).
	Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Prejuízos da intervenção	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>		
Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Dados de mais de 12.021 participantes do estudo de todas as idades demonstram que a vacina AZD1222 foi bem tolerada em todas as populações.</p> <p>No geral, 86% dos indivíduos do grupo da vacina (dias 0-7 após qualquer vacinação) tiveram pelo menos um EA solicitado em comparação com 72% do grupo controle. A maioria dos EAs solicitados foram leves ou moderados. Dez por cento dos indivíduos do grupo da vacina tiveram pelo menos um EA solicitado local de grau 3 ou superior e 8% tiveram pelo menos um evento solicitado sistêmico de grau 3 ou superior, em comparação com 6% e 3% no grupo controle, respectivamente. Os EAs solicitados foram mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose do que depois da primeira.</p> <p>A reatogenicidade foi geralmente mais leve e menos frequente em adultos mais idosos (≥ 65 anos) em comparação com adultos mais jovens (18-64 anos). Os EAs sistêmicos solicitados que foram relatados com mais frequência no grupo de dose padrão da vacina após qualquer vacinação foram fadiga (53%) e cefaleia (53%).</p> <p>Menos de 1% dos indivíduos relatou evento adverso sério (EAG) e a taxa de notificação foi equilibrada entre os dois grupos de estudo (0,7% grupo vacina, 0,8% grupo controle).</p> <p>Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAG para qualquer subgrupo (país, idade, estado sorológico ou comorbidade).</p> <p>Ainda não há dados de segurança de longo prazo disponíveis e o tempo de acompanhamento permanece limitado.</p>	Os resultados de um estudo de imunogenicidade e segurança de fase 1/2 sugerem um perfil de segurança aceitável em adultos saudáveis com idade entre 18-55 anos (e) bem como em adultos mais idosos (≥ 56 anos) (4).

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i>	<i>Favorece a comparação</i>	<i>Favorece ambas</i>	<i>Não favorece nenhuma</i>	Incerto	As evidências sobre os dados de eficácia sugerem algum benefício da intervenção, embora não significativo, e os dados de segurança de curto prazo sugerem prejuízos limitados. Mais estudos deverão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Qual é a qualidade geral dessas evidências para os desfechos essenciais?	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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
VALORES E PREFERÊNCIAS	Quão certa é a importância relativa dos desfechos desejáveis e indesejáveis?	<i>Incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Sem desfechos indesejáveis conhecidos</i>	A maioria dos casos de doença grave ocorre em idosos. A evidência científica disponível sugere que a população-alvo provavelmente considera os efeitos desejáveis, ou seja, a proteção em potencial conferida pela vacina, mais importante do que os efeitos indesejáveis, ou seja, os sinais de segurança atualmente relatados relacionados à vacinação contra COVID-19. Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos atribuídos aos 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 atribua mais peso aos efeitos desejáveis do que aos indesejáveis relacionados à vacinação contra a COVID-19. Estudos direcionados devem avaliar esse aspecto. À medida que são gerados mais dados sobre a efetividade da vacina em adultos e idosos, a incerteza em torno da importância dos efeitos desejáveis da intervenção provavelmente será reduzida.
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são poucos?				A AZD1222 pode ser distribuída e armazenada usando a infraestrutura de cadeia de frio existente (a 2°C-8°C) (7), e não requer capacidade de cadeia de ultrafrio. Além disso, como a AZD1222 pode ser fabricada com a capacidade de fabricação amplamente disponível em todo o mundo (8), espera-se que seu preço seja inferior ao de outras vacinas contra a COVID-19 que utilizam plataformas de fabricação novas e menos disponíveis. Também se espera que os preços sejam mais baixos para AZD1222 do que para muitas outras vacinas COVID-19, porque o fornecedor se comprometeu a renunciar aos lucros (9). No entanto, serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra a COVID-19, especialmente tendo em vista: (i) o fato de que a vacinação contra a COVID-19 provavelmente será priorizada para certas populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem que haja programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais, e (ii) a urgência da implantação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais de pico de demanda para acelerar a implementação com procedimentos de prevenção e controle de infecção adequados no contexto da COVID-19. Os recursos necessários incluem não apenas recursos humanos, custos das vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações, e vigilância de segurança da imunização.	Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, de modo a entregar 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes da COVAX, os acordos de aquisição bilaterais ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora da COVAX (10). 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 (11).
	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

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 formais de custo-efetividade global, mas as evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo da vacinação com COVID-19, em geral, em nível global.</p> <p>Não foi realizada nenhuma análise formal de custo-efetividade da AZD1222 em comparação com outras vacinas. Espera-se que a vacina AZD1222 seja menos cara do que muitas outras vacinas COVID-19 (ver subcritério anterior). A eficácia em nível individual contra a COVID-19 pode ser menor do que com algumas outras vacinas contra a COVID-19; mais dados são necessários para avaliar a eficácia contra outros desfechos (por exemplo, hospitalizações evitadas; ver texto principal). A capacidade de usar a AZD1222 na infraestrutura de rede de frio existente em todos os locais do país pode permitir cobertura mais alta em nível populacional. As análises de custo-efetividade devem ser realizadas em nível de país; o custo-efetividade da vacinação contra a COVID-19 pode variar por país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva de análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram aproximadamente US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução da atividade empresarial e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a COVID-19 proverá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas evitadas no produto interno bruto (GDP). (10;12-18)</p>
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas desigualdades em saúde?	<i>Aumentado</i>	<i>Incerto</i>	<i>Reduzido</i>	<i>Variável</i>	<p>Equidade e considerações éticas são fundamentais. O SAGE produziu uma Estrutura de Valores (19), que provê orientação sobre a distribuição justa de vacinas contra a COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra a COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das desigualdades em saúde.</p> <p>Os requisitos de armazenamento e distribuição da vacina AZD1222 são os mesmos de muitas outras vacinas atualmente em uso globalmente. A capacidade existente de cadeia de frio para vacinas, que está disponível em quase todos os países, poderia ser aproveitada para a distribuição das vacinas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das desigualdades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, ao mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados membros participantes (20).</p>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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>	<p>Não há evidências científicas disponíveis. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em particular os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor da vacinação contra a COVID-19.</p> <p>O fato de 190 economias estarem participando da COVAX sugere uma aceitabilidade muito alta da vacinação contra a COVID-19 em geral, embora não necessariamente esta vacina em particular.</p>	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
ACEITABILIDADE	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 aceitabilidade da vacina COVID-19, em geral, varia entre (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma enquete global (19 países) sobre as taxas de aceitação da população em geral de qualquer 71,5% dos participantes relataram que eles estariam muito ou pouco propensos a tomar uma vacina contra COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (21).</p> <p>São realizadas periodicamente enquetes representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles que desejam receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra a COVID-19 (não específica de produto). Embora essas enquetes sejam limitadas a países selecionados, elas fornecem certo grau de percepção sobre a aceitação da vacina e as tendências ao longo do tempo (22, 23).</p>	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
PRATICABILIDADE	É praticável implementar a intervenção?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	<p>Supõe-se que essa vacina seja facilmente implementável nos locais, incluindo países de baixa e média renda, com logística de vacinas e infraestrutura de distribuição existentes.</p> <p>A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não cobertos pelos programas de imunização nacional pode ser um problema em certos locais.</p>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis em muitas situações	As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria das situações	O equilíbrio entre as consequências desejáveis e indesejáveis é bem balanceado ou incerto	As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria das situações	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria das situações
	<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"/> Apenas com monitoramento e avaliação direcionados <input type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub)populações específicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	<p>Como um número relativamente pequeno de participantes com 65 anos ou mais foi recrutado para os estudos clínicos, houve poucos casos de COVID-19 no grupo da vacina ou no grupo controle nessa faixa etária e, portanto, a variação da confiança na estimativa de eficácia é muito ampla. Esperam-se estimativas de eficácia mais precisas para essa faixa etária em breve, tanto de estudos em andamento quanto de estudos de efetividade da vacina em países que estão usando essa vacina. As respostas imunológicas induzidas pela vacina em pessoas idosas são bem documentadas e semelhantes às de outras faixas etárias. Isso sugere que é provável que a vacina seja eficaz em pessoas idosas. Os dados do estudo indicam que a vacina é segura para essa faixa etária. O risco de doença grave e morte devido à COVID-19 aumenta acentuadamente com a idade. Os idosos são identificados como um grupo prioritário no Roteiro de Priorização do SAGE da OMS. Essa priorização é apoiada pelo trabalho de modelagem de impacto da vacina, mesmo para uma eficácia de vacina substancialmente abaixo da observada entre adultos mais jovens que receberam a AZD1222. Levando em consideração a totalidade das evidências disponíveis, a OMS recomenda a vacina para uso em pessoas com 65 anos ou mais.</p>				
CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO					

**PRIORIDADES DE
PESQUISA, AVALIAÇÃO
E MONITORAMENTO**

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

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

Referências

1. Recomendações provisórias para o uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19, acessado em 31 de janeiro de 2021).
2. Recomendações provisórias para o uso da vacina Pfizer-BioNTech contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-2021.1, acessado em 31 de janeiro de 2021).
3. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
4. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396(10267):1979-93.
5. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):279-288.
6. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* 27, 270-278 (2021).
7. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf, acessado em 1 de fevereiro de 2021).
8. Pushing boundaries to deliver COVID-19 vaccine across the globe. AstraZeneca; 2021 (www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/pushing-boundaries-to-deliver-covid-19-vaccine-across-the-globe.html, acessado em 31 de janeiro de 2021).
9. AstraZeneca takes next steps towards broad and equitable access to Oxford University's COVID-19 vaccine. AstraZeneca; 2020 (www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-takes-next-steps-towards-broad-and-equitable-access-to-oxford-universitys-covid-19-vaccine.html, acessado em 31 de janeiro de 2021).
10. ACT Accelerator: um caso de investimento econômico e requisitos de financiamento. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/economic-investment-case-final-v2.pdf?sfvrsn=91d67ff6_4&download=true, acessado em 13 de dezembro de 2020).
11. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Program (SPRP) using the Multiphase Programmatic Approach (MPA) Project : additional financing. Washington, DC: World Bank Group; 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 21 de dezembro de 2020).
12. Cutler DM, Summers LH. The COVID-19 pandemic and the \$16 trillion virus. *JAMA*. 2020;324(15):1495-6.
13. Sandmann FG, White PJ, Ramsay M, Jit M. Optimising benefits of testing key workers for infection with SARS-CoV-2: a mathematical modelling analysis. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 12, 15 December 2020, Pages 3196-3203.
14. Ending the COVID-19 pandemic: the need for a global approach. New York: Eurasia Group; 2020 (www.who.int/publications/m/item/ending-the-covid-19-pandemic-the-need-for-a-global-approach, acessado em 13 de dezembro de 2020).
15. Hafner M, Yerushalmi E, Fays C, Dufresne E, Van Stolk C. COVID-19 and the cost of vaccine nationalism. Cambridge: RAND Europe; 2020 (www.rand.org/t/RRA769-1, acessado em 13 de dezembro de 2020).
16. World economic outlook: a long and difficult ascent. Washington, DC: International Monetary Fund; 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).

17. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med.* 2020;59(4):493-503.
18. Cakmakli C, Demiralp S, Kalemli-Ozcan, Yesiltas S, Yildirim M. The economic case for global vaccinations: an epidemiological model with international production networks. Paris: International Chamber of Commerce; 2021 (<https://iccwbo.org/publication/the-economic-case-for-global-vaccinations/>, acessado em 1 de fevereiro de 2021).
19. Esquema de valores do SAGE da OMS para a alocação e priorização da vacinação contra COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination, acessado em 23 de novembro de 2020).
20. ACT Accelerator e mecanismo COVAX. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/initiatives/act-accelerator, acessado em 23 de novembro de 2020).
21. 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. *Nature Medicine* volume 27, pages225-228(2021).
22. YouGov (<https://yougov.co.uk/>, acessado em 31 de janeiro de 2021).
23. Global attitudes on COVID-19 vaccine. Ipsos survey. (www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-december-2020, acessado em 31 de janeiro de 2021).

Anexo 9. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em indivíduos com comorbidades

Pergunta:	A vacina AZD1222 deve ser administrada a indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 ¹ grave para prevenir a COVID-19?
População:	Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave
Intervenção:	Duas doses da vacina AZD1222
Comparação(ões):	Controle ativo/placebo
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)

Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são uma ferramenta crítica no combate à pandemia. No campo de rápida evolução das vacinas contra a COVID-19, a OMS publicou, até o momento, recomendações provisórias sobre o uso da vacina Pfizer-BioNTech e da vacina Moderna contra a COVID-19. (1,2)

	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 COVID-19 no mundo ultrapassou 101.571.219 com mais de 2.196.944 mortes. Os casos ocorreram em 190 países ou territórios diferentes em todo o mundo (situação em 30 de janeiro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública. As pessoas com comorbidades são particularmente afetadas pela COVID-19 e apresentam um risco significativamente maior de desfechos graves da COVID-19 e morte. Os fatores de risco identificados incluem comorbidades como hipertensão, doença cardíaca crônica, doença pulmonar crônica não asmática, doença renal crônica, doença hepática e obesidade [em especial índice de massa corpórea (IMC) > 40]. As pessoas com múltiplas comorbidades estão em maior risco de resultados adversos relacionados à COVID-19 (3). Embora o risco relativo possa ser alto para algumas doenças, o risco absoluto para adultos jovens com comorbidades é geralmente menor do que para adultos mais idosos saudáveis (> 75 anos).	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"/>		

¹ No estudo de fase 3, definiu-se comorbidade como IMC \geq 30 kg/m², distúrbio cardiovascular, doença respiratória ou diabetes.

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>		
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Prejuízos da intervenção Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Aproximadamente 36% dos participantes do estudo de eficácia primária, bem como da população geral do estudo, tinham pelo menos uma comorbidade no início do estudo. As comorbidades mais comuns foram obesidade (54,4%), hipertensão (17,4%) e asma (16,7%). A análise de eficácia primária mostra que a vacina AZD1222 teve eficácia de 61,3% (IC 95%: 41,2-75,3%) contra a COVID-19 a partir de 15 dias após a segunda dose em adultos com comorbidade no início do estudo.</p> <p>No geral, 86% de todos os indivíduos do grupo da vacina (dias 0-7 após qualquer vacinação), independentemente da comorbidade, tiveram pelo menos um EA solicitado em comparação com 72% no grupo controle. A maioria dos EAs solicitados foram leves ou moderados. Dez por cento dos indivíduos do grupo da vacina tiveram pelo menos um evento adverso solicitado local (EA) de grau 3 ou superior e 8% pelo menos um evento sistêmico solicitado de grau 3 ou superior, em comparação com 6% e 3% no grupo controle, respectivamente. Os EAs solicitados foram mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose do que com a primeira.</p> <p>Os EAs sistêmicos solicitados que foram relatados com mais frequência no grupo de dose padrão da vacina após qualquer vacinação foram fadiga (53%) e cefaleia (53%). Menos de 1% dos indivíduos relatou evento adverso sério (EAG) e a taxa de notificação foi equilibrada entre os dois grupos de estudo (0,7% grupo vacina, 0,8% grupo controle).</p> <p>Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAG para qualquer subgrupo (país, idade, estado sorológico ou comorbidade).</p> <p>Não há dados disponíveis atualmente sobre indivíduos imunocomprometidos ou em uso de imunossuppressores. Aguardam-se dados de segurança em um subgrupo de indivíduos HIV positivos.</p>	<p>Os resultados de imunogenicidade do estudo de fase 1/2 do Reino Unido, em 1.077 adultos saudáveis com idade entre 18-55 anos (4) e uma coorte de fase 2 em adultos mais idosos (≥ 56 anos) (5) mostram a indução de anticorpos neutralizantes e de ligação, com títulos de anticorpos mais elevados após uma segunda dose da vacina (4; 5; 6).</p> <p>A vacina induziu ainda mais células T CD4+ e CD8+ em adultos com idade entre 18-55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma única dose (7).</p>

VALORES E PREFERÊNCIAS	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i>	<i>Favorece a comparação</i>	<i>Favorece ambas</i>	<i>Não favorece nenhuma</i>	Incerto	Os dados de eficácia sugerem benefícios, e os dados de segurança de curto prazo sugerem prejuízos mínimos. Mais estudos deverão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.		
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Qual é a qualidade geral dessas evidências para os desfechos essenciais?	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Quão certa é a importância relativa dos desfechos desejáveis e indesejáveis?	<i>Incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Sem desfechos indesejáveis conhecidos</i>	Possivelmente, há incerteza importante a respeito de como a população-alvo avalia os efeitos desejáveis e indesejáveis (ou seja, a proteção conferida pela vacina em relação aos sinais de segurança atualmente relatados, relacionados à vacinação contra a COVID-19. Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos relativos atribuídos 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 atribua mais peso aos efeitos desejáveis do que aos efeitos indesejáveis relacionados à vacinação contra a 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 pequenos?				A AZD1222 pode ser distribuída e armazenada usando a infraestrutura de cadeia de frio existente (a 2°C-8°C) (8) e não requer capacidade de cadeia de ultrafrio. Além disso, como a AZD1222 pode ser fabricada com a capacidade de fabricação amplamente disponível em todo o mundo (9), espera-se que seu preço seja inferior ao de outras vacinas contra a COVID-19 que utilizam plataformas de fabricação novas e menos disponíveis. Também se espera que os preços sejam mais baixos para a AZD1222 do que para muitas outras vacinas contra COVID-19 porque o fornecedor se comprometeu a renunciar aos lucros (10). No entanto, serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra a COVID-19, especialmente tendo em vista: (i) o fato de que a vacinação contra a COVID-19 provavelmente será priorizada para certas populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem que haja programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais, e (ii) a urgência da implantação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais de pico de demanda 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 sejam necessários US\$ 15,9 bilhões para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Acesso às Ferramentas contra a COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, a fim de prover 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de implantação em todos os países participantes do COVAX, os acordos de aquisição bilaterais ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora do COVAX (10). 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 (11).
	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

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 formais de custo-efetividade global, mas as evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo da vacinação com COVID-19, em geral, em nível global.</p> <p>Não foi realizada nenhuma análise formal de custo-efetividade da AZD1222 em comparação com outras vacinas. Espera-se que a vacina AZD1222 seja menos cara do que muitas outras vacinas COVID-19 (ver subcritério anterior). A eficácia em nível individual contra a COVID-19 pode ser menor do que a de algumas outras vacinas contra a COVID-19; mais dados são necessários para avaliar a eficácia contra outros desfechos (por exemplo, hospitalizações evitadas; ver texto principal). A capacidade de usar a AZD1222 na infraestrutura de rede de frio existente em todos os locais do país pode permitir cobertura mais alta em nível populacional.</p> <p>As análises de custo-efetividade devem ser realizadas em nível de país; o custo-efetividade da vacinação contra a COVID-19 pode variar por país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva de análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram aproximadamente US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução da atividade empresarial e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a vacinação com COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas de PIB evitadas (10; 12-17).</p>
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas desigualdades em saúde?	<i>Aumentado</i>	<i>Incerto</i>	<i>Reduzido</i>	<i>Variável</i>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Equidade e considerações éticas são fundamentais. O SAGE produziu uma Estrutura de Valores (20), que provê orientação sobre a distribuição justa de vacinas contra a COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra a COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das desigualdades em saúde.</p> <p>As exigências de armazenamento e distribuição da vacina AZD1222 BIBP são as mesmas de muitas outras vacinas atualmente em uso globalmente. A capacidade da cadeia de frio para vacinas existente, disponível em quase todos países, poderia ser aproveitada para a distribuição das vacinas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das desigualdades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, ao mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados membros participantes (21).</p>	

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"/>	Não há evidências científicas disponíveis. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em particular os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor da vacinação contra a COVID-19.	O fato de 190 economias participarem do COVAX sugere uma aceitabilidade muito alta da vacinação contra a COVID-19 em geral, embora não necessariamente dessa vacina em particular.
	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"/>	A aceitabilidade da vacina COVID-19, em geral, varia entre (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma enquete global (19 países) sobre a taxa de aceitação na população geral de qualquer produto da vacina contra a COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra a COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (22). São realizadas periodicamente enquetes representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles que desejam receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra a COVID-19 (não específica de produto). Embora essas enquetes sejam limitadas a países selecionados, elas fornecem um certo grau de percepção sobre a aceitação da vacina e as tendências ao longo do tempo (23, 24).	
PRATICABILIDADE	É praticável implementar a intervenção?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	Supõe-se que essa vacina seja facilmente implementável nos locais, incluindo países de baixa e média renda, com logística de vacinas e infraestrutura de distribuição existentes. A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não cobertos pelos programas de imunização nacional pode ser um problema em certos locais.
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis em muitas situações	As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria das situações	O equilíbrio entre as consequências desejáveis e indesejáveis é bem balanceado ou incerto	As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria das situações	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria das situações
	<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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input checked="" type="checkbox"/> Apenas com monitoramento e avaliação direcionados			
		<input checked="" type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub)populações específicas			

RECOMENDAÇÃO (TEXTO)

Pessoas com comorbidades

Certas comorbidades foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de doença COVID-19 grave e morte. Os estudos clínicos de fase 3 demonstraram que a vacina tem perfis de segurança e eficácia semelhantes em pessoas com várias comorbidades, incluindo aquelas que as colocam em maior risco de ter COVID-19 grave. As comorbidades estudadas nos estudos clínicos de fase 3 incluíram obesidade; doença cardiovascular; doenças respiratórias e diabetes. A vacinação é recomendada para pessoas com comorbidades que foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de COVID 19 grave.

Pessoas imunocomprometidas

As pessoas imunocomprometidas correm maior risco de COVID-19 grave. Os dados disponíveis são atualmente insuficientes para avaliar a eficácia da vacina ou os riscos associados à vacina em pessoas gravemente imunocomprometidas. É possível que a resposta imune à vacina esteja reduzida, o que pode alterar sua efetividade. Nesse ínterim, dado que a vacina não é um vírus vivo, as pessoas imunocomprometidas que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento sobre a segurança da vacina e perfis de eficácia em pessoas imunocomprometidas para orientar a avaliação individual de risco-benefício.

Gestantes

As gestantes correm maior risco de COVID-19 grave do que as mulheres em idade reprodutiva que não estejam grávidas, e a COVID-19 tem sido associada a um risco aumentado de parto prematuro. Os dados disponíveis sobre a vacinação de gestantes com AZD1222 são insuficientes para avaliar a eficácia da vacina ou os riscos associados à vacina na gravidez. No entanto, deve-se notar que a AZD1222 é uma vacina não replicante.

Estão em andamento estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento animal (DART). Com base nas conclusões preliminares, nenhum dano é esperado no desenvolvimento do feto. Mais estudos estão planejados em gestantes nos próximos meses, incluindo um subestudo de gravidez e um registro de gravidez. Conforme os dados desses estudos se tornarem disponíveis, as recomendações sobre vacinação serão atualizadas em conformidade a eles. Nesse ínterim, as gestantes só devem receber a AZD 1222 se o benefício da vacinação para elas superar os riscos em potencial da vacina, tais como em gestantes que são profissionais de saúde com alto risco de exposição e em gestantes com comorbidades que já as colocam em um grupo de alto risco para COVID-19 grave. Devem ser fornecidas informações e, se possível, aconselhamento sobre a falta de dados de segurança e eficácia para gestantes.

A OMS não recomenda a realização de testes de gravidez antes da vacinação. A OMS não recomenda adiar a gravidez por causa da vacinação.

Lactantes

A amamentação oferece benefícios substanciais à saúde para mulheres que amamentam e seus filhos amamentados. Prevê-se que a eficácia da vacina seja semelhante nas mulheres que amamentam em relação a outros adultos. Não se sabe se a AZD1222 é excretada no leite humano. Como a vacina AZD1222 é uma vacina não replicante, é improvável que ela represente um risco para a criança que é amamentada. Com base nessas considerações, uma mulher lactante que faça parte de um grupo recomendado para vacinação, por exemplo, profissionais de saúde, devem receber vacinação de forma equivalente. A OMS não recomenda a interrupção da amamentação após a vacinação.

Pessoas com HIV

As pessoas com HIV podem ter maior risco de COVID-19 grave. Não foram incluídas pessoas com HIV nas análises primárias dos estudos de fase 3, e aguardam-se dados de segurança em um subgrupo de indivíduos HIV positivos. Os dados disponíveis sobre a administração da vacina são atualmente insuficientes para permitir a avaliação da eficácia ou segurança da vacina para pessoas vivendo com HIV. É possível que a resposta imune à vacina esteja reduzida, o que pode alterar sua efetividade. Nesse ínterim, dado que a vacina não é um vírus vivo, as pessoas com HIV que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento para orientar a avaliação individual de risco-benefício. Não é necessário realizar exames para infecção pelo HIV antes da administração da vacina.

Pessoas com doenças autoimunes

Atualmente, não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da AZD1222 em pessoas com doenças autoimunes. As pessoas com doenças autoimunes que não tenham contraindicações à vacinação podem ser vacinadas.

CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO

**PRIORIDADES DE
PESQUISA, AVALIAÇÃO
E MONITORAMENTO**

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

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

Referências

1. Recomendações provisórias para o uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19, acessado em 31 de janeiro de 2021).
2. Recomendações provisórias para o uso da vacina Pfizer-BioNTech contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-2021.1, acessado em 31 de janeiro de 2021).
3. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
4. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS- CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
5. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396(10267):1979-93.
6. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021 Feb;27(2):279-288.
7. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* 27, 270-278 (2021).
8. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf, acessado em 1 de fevereiro de 2021).
9. Pushing boundaries to deliver COVID-19 vaccine across the globe. AstraZeneca; 2021 (www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/pushing-boundaries-to-deliver-covid-19-vaccine-across-the-globe.html, acessado em 31 de janeiro de 2021).
10. AstraZeneca takes next steps towards broad and equitable access to Oxford University's COVID-19 vaccine. AstraZeneca; 2020 (www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-takes-next-steps-towards-broad-and-equitable-access-to-oxford-universitys-covid-19-vaccine.html, acessado em 31 de janeiro de 2021).
11. ACT Accelerator: um caso de investimento econômico e requisitos de financiamento. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/economic-investment-case-final-v2.pdf?sfvrsn=91d67ff6_4&download=true, acessado em 13 de dezembro de 2020).
12. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Program (SPRP) using the Multiphase Programmatic Approach (MPA) Project : additional financing. Washington, DC: World Bank Group; 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 21 de dezembro de 2020).
13. Cutler DM, Summers LH. The COVID-19 pandemic and the \$16 trillion virus. *JAMA*. 2020;324(15):1495-6.
14. Sandmann FG, White PJ, Ramsay M, Jit M. Optimising benefits of testing key workers for infection with SARS-CoV-2: a mathematical modelling analysis. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 12, 15 December 2020, Pages 3196-3203.
15. Ending the COVID-19 pandemic: the need for a global approach. New York: Eurasia Group; 2020 (www.who.int/publications/m/item/ending-the-covid-19-pandemic-the-need-for-a-global-approach, acessado em 13 de dezembro de 2020).
16. Hafner M, Yerushalmi E, Fays C, Dufresne E, Van Stolk C. COVID-19 and the cost of vaccine nationalism. Cambridge: RAND Europe; 2020 (www.rand.org/t/RR769-1, acessado em 13 de dezembro de 2020).

17. World economic outlook: a long and difficult ascent. Washington, DC: International Monetary Fund; 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) .
18. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. Am J Prev Med. 2020;59(4):493-503.
19. Cakmakli C, Demiralp S, Kalemli-Ozcan, Yesiltas S, Yildirim M. The economic case for global vaccinations: an epidemiological model with international production networks. Paris: International Chamber of Commerce; 2021 (<https://iccwbo.org/publication/the-economic-case-for-global-vaccinations/>, acessado em 1 de fevereiro de 2021).
20. Esquema de valores do SAGE da OMS para a alocação e priorização da vacinação contra COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination, acessado em 23 de novembro de 2020).
21. ACT Accelerator e mecanismo COVAX. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (www.who.int/initiatives/act-accelerator, acessado em 23 de novembro de 2020).
22. 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. Nature Medicine volume 27, pages225-228(2021).
23. YouGov (<https://yougov.co.uk/>, acessado em 31 de janeiro de 2021).
24. Global attitudes on COVID-19 vaccine. Ipsos survey. (www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-december-2020, acessado em 31 de janeiro de 2021).

Este documento foi publicado inicialmente como rascunho sob o título Vacina ZD1222 contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade Oxford e pela AstraZeneca: documento de referência: rascunho preparado pelo Grupo de trabalho sobre vacinas contra COVID-19 do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE), 10 de fevereiro de 2021. Número de referência da OMS: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/AZD1222/background/2021.1

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

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

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0054