

Avaliação de efetividade das vacinas contra a COVID-19

ORIENTAÇÃO PROVISÓRIA

17 DE MARÇO DE 2021

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
EDICIÓN REGIONAL PARA LAS
Américas

Avaliação de efetividade das vacinas contra a COVID-19

ORIENTAÇÃO PROVISÓRIA

17 DE MARÇO DE 2021

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
DEPARTAMENTO DAS AMÉRICAS

A OMS continua monitorando a situação de perto em busca de quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Se algum fator mudar, a OMS publicará uma nova atualização. Caso contrário, este documento de orientação provisório expirará dois anos após a data de publicação.

© **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/).

A menção de empresas específicas ou de produtos de certos fabricantes não significa que são endossados ou recomendados pela OMS de forma preferencial em relação a outros de natureza similar que não forem mencionados.

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0068

Sumário

Agradecimentos	v
Abreviaturas	vi
Mensagens principais	vii
1 Introdução	1
1.1 Objetivo e público-alvo deste guia	1
1.2 Epidemiologia da COVID-19	2
1.3 Panorama, situação normativa e considerações de política das vacinas contra a COVID-19	2
1.4 Critérios sugeridos para a realização de avaliações de EV para as vacinas contra a COVID-19	3
2 Papel da EV e dos estudos de impacto para as vacinas contra a COVID-19	5
2.1 Papel dos estudos de EV na avaliação das vacinas contra a COVID-19	5
2.2 Efetividade versus impacto das vacinas contra a COVID-19	6
3 Desfechos de interesse para avaliações de EV	8
3.1 Óbitos por COVID-19	8
3.2 Doença COVID-19 grave	8
3.3 Doença COVID-19 sintomática	9
3.4 Infecção e transmissão da COVID-19	10
3.5 Confirmação laboratorial versus desfechos sindrômicos	11
3.6 Duração da proteção	11
4 Análise do histórico da vacinação contra a COVID-19	13
5 Medição de covariáveis	15
6 Desenhos de estudo	18
6.1 Estudos de coorte	19
6.2 Estudos de caso-controle	20
6.3 Desenho de caso-controle e teste negativo (TND)	20
6.4 Método de triagem (método caso-população)	21
6.5 Desenho de regressão descontínua (RDD)	22
7 Vieses nos estudos de EV das vacinas contra a COVID-19	23
8 Considerações laboratoriais	29
8.1 Testagem para confirmação de diagnóstico	29
8.1.1 Métodos laboratoriais	29
8.1.2 Coleta de espécime	30
8.1.3 Tipo de espécime	30
8.2 Caracterização genômica	30
8.3 Testagem para infecção prévia	31
9 Considerações estatísticas	32
9.1 Tamanho da amostra	32
9.1.1 Estudo de coorte	32
9.1.2 Desenho de estudo caso-controle e teste negativo	33
9.2 Correspondência	34

9.3	Coleta, gerenciamento e análise de dados.....	34
9.3.1	Coleta e gerenciamento de dados.....	34
9.3.2	Caracterizar os participantes.....	34
9.3.3	Abordagens analíticas para estimar taxa bruta/razão de chances.....	35
9.3.4	Avaliação e ajuste para variáveis de confusão.....	35
9.3.5	Tempo desde a vacinação.....	35
9.3.6	Análise final da EV.....	36
9.3.7	Análises adicionais.....	36
9.3.8	Interpretação e extrapolação dos resultados das avaliações de EV.....	37
9.3.9	Agrupamento dos dados de múltiplas avaliações de EV.....	38
10	Plataformas para a realização de avaliações de EV para COVID-19.....	39
11	Proteção de dados sensíveis e consentimento informado.....	42
12	Relatório de resultados.....	43
	Referências.....	44
	Anexo 1: Exemplos de protocolos de efetividade de vacinas.....	49
	Anexo 2: Tamanho da amostra.....	50
	Anexo 3: Possíveis definições de caso; critérios de inclusão e exclusão.....	52
	Anexo 4: Elementos de relatórios.....	55

Agradecimentos

O desenvolvimento deste documento foi coordenado por Daniel Feikin e Minal K Patel da Organização Mundial da Saúde (OMS) Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos.

Este documento de orientação foi desenvolvido com a contribuição técnica de:

Qian An [Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC EUA)] Isabel Bergeri (Programa Mundial da Gripe, OMS)

Joe Bresee (CDC EUA)

Ben Cowling (Universidade de Hong Kong)

Natasha Crowcroft (Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos, OMS) Kamal Fahmy (Escritório Regional da OMS para o Mediterrâneo Oriental)

Siddhivinayak Hirve (Programa Mundial da Gripe, OMS)

Michael Jackson (Kaiser Permanente Washington Health Research Institute) Sudhir Joshi (Escritório Regional da OMS para o Sudeste Asiático)

Gagandeep Kang (Christian Medical College, Vellore, Índia) Mark Katz (Escritório Regional da OMS para a Europa)

Claudio Lanata (Instituto de Pesquisa Nutricional, Peru)

Maïna L'Azou Jackson (Coalizão para Inovação de Preparação para Epidemias) Marc Lipsitch (Universidade Harvard, Estados Unidos)

Jason Mwenda (Escritório Regional da OMS para a África)

Francisco Nogareda (Consultor da Organização Pan-Americana da Saúde) Walt Orenstein (Universidade Emory, Estados Unidos)

Justin Ortiz (Universidade de Maryland, Estados Unidos) Richard Pebody (Escritório Regional da OMS para a Europa)

Tamara Pilishvili (CDC EUA)

Alba Maria Roperio (Organização Pan-Americana da Saúde) Stephanie Schrag (CDC EUA)

Peter Smith (Faculdade de Higiene e Medicina Tropical de Londres, Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte)

Padmini Srikantiah (Fundação Bill & Melinda Gates) Lorenzo Subissi (Doenças e Zoonoses Emergentes, OMS) Marta Valenciano (Epiconcept)

David Vaughn (Fundação Bill & Melinda Gates) Jennifer Verani (CDC EUA)

Annelies Wilder-Smith (Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos, OMS)

Kim Mulholland (Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália, e Faculdade de Higiene e Medicina Tropical de Londres, United Kingdom) e Marc-Alain Widdowson (Instituto de Medicina Tropical, Antuérpia, Bélgica) fizeram a revisão crítica deste documento.

Abreviaturas

EAPV	eventos adversos pós-vacinação
ORa	razão de chances ajustada
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
RRa	risco relativo ajustado
TANV	taxa de ataque entre os não vacinados
TAV	taxa de ataque entre os vacinados
ECC	estudo caso-controle
CEM	monitoramento de evento de coorte
CEPI	coalizão para inovações em preparação para epidemias
IC	intervalo de confiança
CLIA	imunoensaios por quimioluminescência
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
COVID-19	doença causada pelo coronavírus 2019
PAD	pressão arterial diastólica
ECMO	oxigenação por membrana extracorpórea
ELISA	ensaios de imunoabsorção enzimática
CRE	comitê de revisão ética
AUE	autorização de uso de emergência
LUE	lista de uso de emergência
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HMO	organização de manutenção da saúde
UTI	unidade de terapia intensiva
ILI	doença semelhante à gripe
IVIR-AC	Comitê Consultivo de Pesquisa de Implementação Relacionada a Imunização e Vacinas (OMS)
IFL	imunoensaios de fluxo lateral
PBMR	países de baixa e média renda
TRI	trato respiratório inferior
INF	intervenções não farmacológicas
RDD	desenho de regressão descontínua
rRT-PCR	reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real
VSR	vírus sincicial respiratório
SAGE	Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (OMS)
IRAG	infecção respiratória aguda grave
PAS	pressão arterial sistólica
SSE	status socioeconômico
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TND	desenho de estudo caso-controle e teste negativo
TRS	trato respiratório superior
CDC EUA	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
VAED	doença potencializada associada à vacina
EV	efetividade da vacina
OMS	Organização Mundial da Saúde

Mensagens principais

Este documento fornece orientação provisória de melhores práticas sobre como avaliar a efetividade da vacina COVID-19 (EV) usando desenhos de estudo observacionais. Ele discute considerações críticas no desenho, na análise e na interpretação das avaliações de EV para COVID-19, uma vez que resultados tendenciosos podem ser produzidos mesmo em locais em que a integridade e a qualidade dos dados sejam altas. Esta orientação é voltada principalmente para avaliações realizadas em países de baixa e média renda (PBMR), mas a maioria dos conceitos se aplica a avaliações de EV também em locais de alta renda.

Mensagens principais deste documento:

- Devido à sua complexidade metodológica e suscetibilidade a vieses, as avaliações de EV para COVID-19 não precisam ser realizadas por todos os países que estão introduzindo as vacinas contra a COVID-19. É fornecida uma lista de verificação de critérios a serem adotados ao cogitar tais avaliações.
- Os objetivos das avaliações de EV são avaliar o desempenho das vacinas no mundo real, abordar lacunas nas evidências de ensaios clínicos (incluindo efetividade em subgrupos, efetividade contra variantes de preocupação e duração da proteção), fornecer dados para modelos de impacto e fornecer confirmação da autorização da efetividade dos produtos aprovados condicionalmente.
- Os desfechos mais viáveis para se analisar nas avaliações de EV na maioria dos locais são doença sintomática e doença grave. Os estudos de EV sobre morte, infecção e transmissão, embora sejam de grande importância para a saúde pública, geralmente exigem estudos especiais direcionados com mais recursos.
- Recomendamos o uso de desfechos confirmados por laboratório nas avaliações de EV. Neste momento, recomendamos o uso da reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) para exames laboratoriais dos participantes. Os espécimes devem ser coletados no prazo de 10 dias do início da doença.
- Não recomendamos o uso da vacinação COVID-19 autorrelatada como a única fonte que indica se uma pessoa está vacinada, devido ao viés de memória e à falta de detalhes do produto. A vacinação documentada deve ser usada para a análise primária; a vacinação autorrelatada pode ser incluída em uma análise secundária.
- Embora não isento de possíveis vieses, recomendamos o desenho de teste negativo como o método mais eficiente e logisticamente viável para avaliar a EV em PBMR, com a vantagem de algum grau de comparabilidade entre casos e controles, uma vez que todos procuraram atendimento para uma doença semelhante nos mesmos estabelecimentos. Outros métodos que podem ser levados em consideração são os estudos de coorte, os estudos de caso-controle e o método de triagem (em certos locais, com informações confiáveis sobre a cobertura em diversos momentos durante o período do estudo).
- Devido à falta de randomização da vacinação em locais do mundo real, todos os desenhos de estudos observacionais estão sujeitos a viés, porque as pessoas vacinadas geralmente diferem das pessoas não vacinadas em seu risco de doença, independentemente da vacinação. Alguns vieses importantes incluem o seguinte: confusão por busca de atendimento de saúde ou risco de exposição, classificação incorreta de desfechos devido a erros de diagnóstico, infecção prévia por SARS-CoV-2 e falsas inferências de declínio. É importante a coleta de covariáveis significativas para controle do viés de confusão na análise.
- Para a análise primária dos estudos de EV, recomenda-se abordagem conservadora considerando-se a pessoa como potencialmente protegida pela vacinação apenas a partir de 14 dias após a data da pri-

meira dose de vacinação (o tempo necessário para se obter proteção para a maioria dos vacinados e para a maioria das vacinas), e 7-14 dias após a segunda dose da vacina (se aplicável).

- A análise primária deve comparar pessoas que receberam o número recomendado de doses da mesma vacina com indivíduos não vacinados. As análises secundárias incluem pessoas parcialmente vacinadas, pessoas que receberam doses de duas vacinas diferentes, subgrupos-alvo, variantes virais e história de infecção ou doença por SARS-CoV-2 prévia, se disponível. Embora a vacinação parcial e o uso de diferentes vacinas para completar o esquema vacinal não sejam atualmente recomendados pela OMS, isso pode acontecer no mundo real e os achados podem orientar políticas futuras.
- As estimativas de EV que diferem da eficácia verificada nos ensaios clínicos podem ser válidas ou não válidas; deve ser realizada uma investigação completa das razões para a diferença.
- As plataformas existentes que podem ser usadas para avaliações de EV incluem sistemas de vigilância para síndrome respiratória aguda grave (SRAG) doenças semelhantes à gripe (ILI), vigilância de outras doenças sindrômicas em hospitais sentinela, vigilância de profissionais de saúde, bancos de dados administrativos e surtos bem definidos.
- Recomendamos relatórios padronizados dos resultados dos estudos baseados nas orientações do Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE), bem como elementos específicos adicionais da COVID-19 sugeridos, conforme descritos a seguir.

1 Introdução

1.1 Objetivo e público-alvo deste guia

Desde seu surgimento, em dezembro de 2019, o SARS-CoV-2, vírus que causa a COVID-19, tem tido grande impacto em todo o mundo; em 28 de fevereiro de 2021, havia mais de 110 milhões de casos e 2,5 milhões de mortes em todo o mundo por COVID-19. (1) Embora a maioria das mortes por COVID-19 ocorram entre idosos e pessoas com comorbidades crônicas, houve mortes de pessoas de todas as idades. Além disso, a pandemia causou morbidade generalizada e exigiu medidas de controle que devastaram economias em todo o mundo. Em resposta à pandemia, os esforços globais para desenvolver várias vacinas para proteção contra a doença da COVID-19 não têm comparação na história da saúde pública. No final de 2020, três vacinas COVID-19 receberam aprovação para uso emergencial (AUE/LUE) pelas autoridades regulatórias de nível de maturidade 4, com base em critérios predefinidos de segurança e eficácia, e pelo menos várias dezenas mais estão em ensaio clínico. (2)

A partir de dezembro de 2020, as vacinas começaram a ser distribuídas de acordo com vários planos de alocação, que diferem em cada país. Geralmente, baseiam-se em critérios de risco de doenças graves e morte, princípios éticos de justiça e equidade e considerações de reinício de economias estagnadas. (3, 4) À medida que a capacidade de produção de vacinas aumenta e novos produtos são autorizados os critérios de alocação serão ampliados, até que o fornecimento permita o uso generalizado das vacinas.

Durante as fases iniciais de implementação, e para cada nova vacina, as avaliações pós-introdução serão importantes para abordar muitas das questões restantes sobre o desempenho dessas vacinas. Quando uma vacina é usada fora das populações de estudo, os efeitos da vacina podem diferir em regiões ou subpopulações específicas. A efetividade da vacina (EV) pode ser diferente em relação a vários desfechos de doença, infecção e infecciosidade e as cepas variantes do vírus que venham a surgir. Além disso, precisarão ser abordadas questões programáticas importantes, como a efetividade de esquemas de dosagem incompletos, a variação nos intervalos de dosagem e a intercambiabilidade de diferentes produtos de vacina. A capacidade subótima da cadeia de frio e a distribuição incompleta e fora do cronograma de doses podem levar a um desempenho diferente da vacina. As vacinas podem não ser tão eficazes contra novas variantes. Por fim, a avaliação da duração da proteção da vacina exige estudos de longo prazo. Este documento oferece orientação das melhores práticas sobre como realizar avaliações de efetividade das vacinas contra a COVID-19 após a sua introdução.

É provável que a maioria dos resultados de ensaios clínicos provenha de populações de países de alta e média renda, e a avaliação da efetividade em países representativos de baixa e média baixa renda (PBMR) será particularmente importante. Este documento enfatiza as abordagens consideradas mais viáveis nos PBMR.

Esta orientação para a realização de avaliações de EV para vacinas contra a COVID-19 segue, em muitos aspectos, as orientações anteriores da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre como avaliar a EV em estudos observacionais, incluindo vacinas contra rotavírus, gripe e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e pneumococos. (5-7) Devido à sua semelhança na apresentação clínica e epidemiologia, este documento de orientação baseia-se fortemente nas orientações de EV para gripe. No entanto, várias características distintas da epidemiologia e das vacinas da COVID-19 criam dificuldades e abordagens singulares para avaliação.

Este guia foi escrito principalmente para investigadores e profissionais de saúde pública que projetarão e realizarão avaliações observacionais de EV para COVID-19, e para formuladores de políticas que interpretarão e aplicarão os resultados dessas avaliações. O documento discute considerações críticas no desenho, na análise e na interpretação das avaliações de EV para COVID-19, uma vez que resultados tendenciosos

podem ser produzidos mesmo em locais em que a integridade e a qualidade dos dados sejam altas. Estas recomendações também visam garantir um nível de comparabilidade e integridade dos relatórios de estudos que permitirão a comparabilidade entre os estudos.

É importante ressaltar que não recomendamos que sejam realizadas avaliações de EV para COVID-19 por todos os países que estão introduzindo as vacinas contra a COVID-19. As avaliações de EV provavelmente serão conduzidas por vários países em todo o mundo, para uma variedade de vacinas diferentes, e os resultados podem ser aplicáveis a outros países na mesma região com populações, epidemiologia da COVID-19 e sistemas de imunização semelhantes. A decisão de realizar avaliações de EV deve ser baseada na necessidade de estimativas de EV específicas de um país ou região para orientar a política de vacinas e na capacidade de realizar avaliações rigorosas de EV que minimizarão vieses e otimizarão a probabilidade de resultados precisos.

1.2 Epidemiologia da COVID-19

A COVID-19 foi identificada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. A OMS declarou uma emergência de saúde pública de importância internacional em 30 de janeiro de 2020 e uma pandemia em 11 de março de 2020. O conhecimento sobre a transmissão do vírus SARS-CoV-2, o vírus causador, está em constante evolução à medida que novas evidências se acumulam. De acordo com as evidências disponíveis, o SARS-CoV-2 se dissemina principalmente entre pessoas quando uma pessoa infectada está em contato próximo com outra pessoa. (8,9) O período de incubação estimado (desde a infecção até o início dos primeiros sintomas) é entre 2 e 14 dias, com mediana de 5 dias. É importante ressaltar que a infecção também pode ser assintomática, mas ainda assim transmissível. (10-12)

Foi relatada uma ampla gama de sintomas para COVID-19, sendo os mais comuns o início agudo de febre, calafrios, tosse e falta de ar. A perda de olfato ou paladar são sintomas que parecem ser mais comuns do que em outras infecções respiratórias virais. A maioria das infecções por SARS-CoV-2 são assintomáticas ou resultam em doença leve. Algumas pessoas desenvolverão a síndrome pós-aguda COVID-19 (também conhecida como “COVID-19 longa”). Dados de vários países sugerem que 14% a 19% das pessoas doentes são hospitalizadas, e que 3% a 5% desenvolverão doença grave que exige internação em unidade de terapia intensiva (UTI) por complicações. (13-15) Foram encontrados achados radiológicos, consistindo principalmente de padrões de vidro fosco no parênquima pulmonar, mesmo entre pessoas com sintomas leves. A idade avançada, particularmente > 60anos, é o maior fator de risco para doença grave e morte. (16-18) Doenças não transmissíveis subjacentes, como diabetes, hipertensão, doença cardíaca, doença pulmonar crônica e câncer, também são fatores de risco para doença grave e morte. (16, 19-22) Alguns grupos raciais, obesos mórbidos e gestantes também apresentam risco elevado de doenças graves. (23-26)

As manifestações clínicas da COVID-19 são geralmente mais leves nas crianças do que em adultos. No entanto, foi descrita uma apresentação aguda rara com síndrome hiperinflamatória que resulta em falência de múltiplos órgãos e choque, temporalmente associada à COVID-19, que foi chamada de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças. (27)

1.3 Panorama, situação normativa e considerações de política das vacinas contra a COVID-19

Com velocidade sem precedentes, ao final de 2020, mais de 200 vacinas candidatas em várias plataformas estavam em desenvolvimento, das quais 14 estão em estágio clínico avançado de desenvolvimento. Três receberam AUE/LUE por autoridades regulatórias de nível de maturidade 4, e começaram a ser distribuídas em vários países. Há outras vacinas que receberam aprovação regulatória nacional e estão em uso em al-

guns países, alguns antes dos resultados dos ensaios de eficácia. (2) Muitos países estabeleceram acordos bilaterais com vários fabricantes para adquirir vacinas contra a COVID-19. (28) No entanto, a maioria dos PBMR contam com o COVAX Global

Vaccine Facility, que é coliderado pela OMS, pela Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations (CEPI) e Gavi, pela Vaccine Alliance. (29) No COVAX Facility, há recursos que garantem a pesquisa e o desenvolvimento de seu portfólio de vacinas e uma demanda conjunta de acesso equitativo às vacinas COVID-19 para todos os países participantes. Por meio do COVAX Facility, os países receberão uma alocação de vacinas proporcional ao tamanho de sua população, que será entregue de acordo com as estruturas nacionais de alocação. (30)

Todas as vacinas COVID-19 para uso no país deverão ser autorizadas pelas autoridades regulatórias nacionais. A maioria das aprovações iniciais para uso provavelmente será baseada em resultados provisórios de testes de eficácia, resultando em AUE/LUE, ou em uma aprovação condicional. A AUE/LUE não é uma licença, devendo ainda ser obtida uma licença formal para essas vacinas. Após a AUE/LUE pelas autoridades regulatórias, as vacinas COVID-19 podem ser submetidas ao programa de pré-qualificação de vacinas da OMS. A OMS também tem um mecanismo LUE para vacinas COVID-19. (31) As vacinas aprovadas para compra por meio do COVAX Facility exigem a pré-qualificação da OMS ou a AUE/LUE de uma autoridade reguladora de nível 4 de maturidade (por exemplo, a United States Food & Drug Administration, a European Medicines Agency).

O Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) assessora a OMS em relação à política de vacinas. O SAGE analisa as evidências dos ensaios clínicos das vacinas contra a COVID-19 e fornece recomendações específicas para o produto, particularmente no que diz respeito ao uso de vacinas em PBMR. É importante ressaltar que nem todas as vacinas COVID-19 serão submetidas à pré-qualificação pela OMS, recomendadas para uso pelo SAGE ou adquiridas por meio da COVAX Facility. Algumas vacinas podem ser usadas nos países por meio de acordos bilaterais com os fabricantes. É importante que essas vacinas também sejam analisadas por avaliações bem executadas de EV pós-introdução nos locais em que forem implementadas.

1.4 Critérios sugeridos para a realização de avaliações de EV para as vacinas contra a COVID-19

As avaliações de EV exigem significativo planejamento, conhecimento técnico, recursos e tempo. A seguir estão os critérios sugeridos para realizar uma avaliação de EV de alta qualidade:

- Justificativa clara de saúde pública** para realizar a avaliação de EV a fim de orientar as decisões de política em um país, em uma região ou globalmente. É incentivada a participação dos ministérios da saúde na avaliação de EV para facilitar o uso dos dados para orientar a política.
- Equipe epidemiológica experiente** para desenvolver o protocolo, realizar a avaliação em campo, avaliar os vieses, analisar os dados e interpretar os resultados. Recomenda-se a consulta a parceiros técnicos com experiência em estudos de EV.
- Equipe dedicada**, incluindo equipe de campo experiente, para incluir os participantes aplicando rigorosamente as definições de caso de triagem e garantir todos os testes necessários, preencher questionários e realizar o acompanhamento, conforme necessário para alguns desenhos de estudo; provavelmente será necessária uma equipe em cada local de inscrição. Outros funcionários importantes incluem supervisores, especialistas em dados e de suporte administrativo.

- Locais de inscrição identificados:** as plataformas de vigilância existentes são uma vantagem, mas não um pré-requisito necessário para a realização de estudos. No entanto, se forem criadas novas plataformas de vigilância, isso levará algum tempo para ser estabelecido. Também podem ser usados bancos de dados de prontuários eletrônicos, se disponíveis.
- Disponibilidade de testes diagnósticos confiáveis na população do estudo,** de preferência teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR), idealmente com sensibilidade $\geq 85\%$ e especificidade $\geq 98\%$. O teste deve ser gratuito para os potenciais participantes nas avaliações de EV.
- Capacidade de verificar com precisão a situação vacinal** dos participantes, geralmente por meio de registros eletrônicos ou em papel.
- Coleta de dados, gerenciamento e capacidade analítica no local:** o envolvimento de estatísticos e epidemiologistas devidamente treinados é crucial. É necessário compreender as possíveis fontes de viés e ter a capacidade de capturar com precisão os dados sobre possíveis variáveis de confusão.
- Capacidade de inscrever participantes suficientes** para atingir o tamanho da amostra necessário. O tempo para concluir as avaliações de EV depende de muitas variáveis (por exemplo, desfechos, desenho, incidência), mas isso geralmente exige vários meses, no mínimo.
- Plano implementado de divulgação de dados:** disposição para relatar resultados usando critérios padronizados e/ou compartilhar resultados ou dados para análises em diversos locais.
- Financiamento garantido para realizar uma avaliação rigorosa:** os custos variam de acordo com os custos do país, a existência de plataformas que possam ser aproveitadas, o desenho do estudo e o tamanho da amostra. Pode ser necessário financiamento para mais funcionários, coleta de laboratório e suprimentos de teste, transporte ou equipamento de gerenciamento de dados.
- Comitê de revisão ética funcional** para examinar rapidamente o protocolo, se isso for considerado necessário de acordo com a determinação local para pesquisas.

2 Papel da EV e dos estudos de impacto para as vacinas contra a COVID-19

2.1 Papel dos estudos de EV na avaliação das vacinas contra a COVID-19

Embora a decisão de introduzir vacinas COVID-19 comprovadamente efetivas possa não ser posta em dúvida para a maioria dos países, devido ao alto impacto de saúde pública e econômico da doença em todo o mundo, ainda assim será essencial compreender a efetividade dessas vacinas em locais do mundo real após a sua introdução. Os ensaios clínicos de Fase III não responderão a todas as questões de desempenho dessas vacinas. A maioria dos estudos usa o SARS-CoV-2 sintomático como seu desfecho primário. Devido à alta incidência atual, muitos testes alcançarão (ou já alcançaram) o objetivo principal depois de alguns meses e os fabricantes solicitarão AUE/LUE para os regulamentadores. Quando a AUE/LUE for aprovada, essas vacinas estarão disponíveis rapidamente, uma vez que a fabricação já foi iniciada, como foi observado com as primeiras vacinas. Muitos receptores de placebo nesses ensaios clínicos provavelmente receberão a vacina ativa antes do final do ensaio, limitando assim a capacidade de se atingir poder estatístico para avaliar muitos dos desfechos secundários. Alguns desses desfechos secundários serão críticos para os formuladores de políticas, como a eficácia contra a COVID-19 grave e morte, a duração da proteção e os fatores de risco para falha da vacina. Além disso, até o momento, os ensaios não tinham como objetivo a inclusão de alguns grupos que poderiam ser vacinados, como gestantes.

No futuro, as vacinas COVID-19 podem ser condicionalmente autorizadas para uso com base em dados de imunogenicidade, se isso for considerado uma medida indireta de eficácia provável, e tais vacinas exigirão evidências pós-autorização de EV contra a doença. As principais perguntas a serem respondidas sobre as vacinas contra a COVID-19 provavelmente só serão respondidas por meio de estudos observacionais de EV após sua introdução (Quadro 1)

QUADRO 1. OBJETIVOS PÓS-INTRODUÇÃO DAS AVALIAÇÕES DE EV PARA COVID-19

- 1. Avaliar o desempenho das vacinas no mundo real, em vez de nas condições cuidadosamente controladas de um ensaio:**
 - por exemplo, cadeia de frio (especialmente armazenamento ultrafrio), tempo e conclusão do cronograma de dosagem, população geral, incluindo pessoas excluídas da participação nos ensaios e diversas variantes do vírus circulantes.
- 2. Abordar as lacunas na evidência da eficácia da vacina a partir de ensaios clínicos:**
 - desfechos de interesse (por exemplo, doença grave, morte, infecção sintomática ou assintomática, transmissão);
 - subpopulações em risco (por exemplo, idosos, pessoas com HIV);
 - duração da proteção proporcionada pelas vacinas (por exemplo, haverá necessidade de revacinação?) caso novas variantes ou variações antigênicas do vírus afetem a EV;
 - efetividade das vacinas coadministradas com as vacinas de rotina.
- 3. Fornecer dados para modelos que estimem o impacto das vacinas nos indicadores econômicos e de saúde.**
- 4. Fornecer confirmação pós-autorização da efetividade de produtos aprovados condicionalmente para órgãos regulamentadores**

2.2 Efetividade versus impacto das vacinas contra a COVID-19

QUADRO 2. MEDIDAS DE DESEMPENHO DA VACINA

Eficácia da vacina: risco reduzido de infecção ou de doença entre os indivíduos vacinados resultante da vacinação em circunstâncias cuidadosamente controladas; estimada a partir de ensaios clínicos randomizados.

Efetividade da vacina: risco reduzido de infecção ou de doença entre indivíduos vacinados atribuído à vacinação em condições do mundo real; estimada a partir de estudos observacionais (não randomizados).

Impacto da vacina: redução na incidência de infecção ou de doença em uma população em que alguns membros sejam vacinados. O impacto da vacina depende da cobertura vacinal e dos resultados dos efeitos diretos da vacinação nos vacinados, bem como de quaisquer efeitos indiretos nos vacinados e não vacinados devido à proteção de rebanho. (32, 33) O impacto também pode se referir a outras medidas além da doença, como o funcionamento e a capacidade dos sistemas de saúde e indicadores econômicos.

As avaliações de como as vacinas funcionam em uma população geralmente levam em conta três parâmetros: eficácia, efetividade e impacto (Quadro 2). A eficácia é frequentemente estimada em ensaios clínicos pré-licenciamento. Este documento de orientação se concentrará principalmente em EV no mundo real. No entanto, é necessária uma breve descrição do impacto da vacina contra a COVID-19, uma vez que a redução na incidência geral da doença na população devido a um programa de vacinação fornece uma medida importante do efeito na saúde pública. O impacto dos programas de vacinação sobre a carga de doença é normalmente avaliado por meio de sistemas de vigilância que comparam a incidência da doença antes e depois da implementação da vacina. Para certas vacinas, essas avaliações podem incluir a incidência de desfechos confirmados por laboratório, como *S. pneumoniae* invasivo ou doença por rotavírus, e de desfechos não específicos, como hospitalização e/ou morte por pneumonia ou diarreia, com a diferença na incidência atribuída ao programa de vacinação. Esses estudos de impacto pré-pós, que muitas vezes aplicam aos dados de vigilância um método de séries temporais interrompidas, podem mostrar o grau em que a introdução da vacina reduziu a incidência da doença. (34) Os estudos de impacto pré-pós, no entanto, são mais adequados para doenças endêmicas com uma epidemiologia bastante consistente ano a ano, tais como **Hib**, pneumococos e rotavírus. Quando as taxas e a gravidade da doença variam substancialmente de ano para ano, como no caso da gripe, os estudos de impacto pré-pós geralmente são difíceis de interpretar. No caso da COVID-19, haverá pouco mais de 1 ano de dados de incidência basal no período pré-vacina na maioria dos lugares. Além disso, a propagação do SARS-CoV-2 tem sido variável, sendo impactada por diferentes intervenções não farmacêuticas (INF) ao longo do tempo e nas áreas geográficas, com picos e reduções da doença que variam tanto temporal quanto, especialmente, impedindo avaliações de impacto pré-pós na maioria dos lugares. Além disso, a busca de atendimento e os padrões de diagnóstico da COVID-19 podem mudar depois que as vacinas forem lançadas, como foi visto com outras introduções de vacinas. Por essas razões, os estudos de impacto pré-pós formais, como séries temporais interrompidas, provavelmente serão um desafio para as vacinas contra a COVID-19. Se forem realizados estudos de impacto pré-pós, seria importante haver medidas para avaliar as tendências temporais. Por exemplo, os pesquisadores podem fazer uma comparação das mudanças simultâneas nas taxas de COVID-19 entre grupos ou áreas-alvo para vacinas e grupos não alvo, ou avaliar as mudanças nas taxas de teste ou porcentagem positiva entre as pessoas testadas após a introdução da vacina. (35) No entanto, em muitos contextos, esses estudos serão muito difíceis de interpretar, a menos que haja reduções claramente evidentes na incidência coincidente com a introdução da vacina.

O impacto da vacina também pode ser avaliado por uma introdução faseada da vacina por área geográfica (por exemplo, **desenho** de cunha escalonada), o que pode permitir avaliação simultânea da redução na incidência devido à vacinação generalizada. Essa pode ser uma abordagem atraente num contexto de fornecimento limitado de vacina. As limitações dessa abordagem incluem epidemiologia da COVID-19 variável em diferentes geografias

e rápida implantação da vacina, deixando tempo insuficiente para avaliar as taxas comparando as áreas vacinadas e não vacinadas. Além disso, pode ser politicamente inaceitável, antiético, impraticável ou contraproducente atrasar a vacinação em certas áreas.

Além de estudos especiais elaborados com rigor, não recomendamos a realização de estudos de impacto da vacina na maioria dos locais PBMR, especialmente em intervalos curtos de tempo após a introdução da vacina. A interpretação dos dados pré-pós-impacto deve ser feita com cautela.

3 Desfechos de interesse para avaliações de EV

Para avaliações de EV para COVID-19, vários desfechos importantes de interesse podem ser levados em consideração.

3.1 Óbitos por COVID-19

A carga de mortalidade da COVID-19 tem sido devastadora, com 1,7 milhão de mortes no primeiro ano da pandemia e esse número ainda aumentando rapidamente. (1) A prevenção de mortes por COVID-19 tem sido um dos princípios que orientou as recomendações para a alocação precoce da vacina contra a COVID-19, embora nenhum dos ensaios controlados tenha sido grande o suficiente para avaliar a eficácia contra esse desfecho. Portanto, a medição da EV contra mortes por COVID-19 teria uma relevância de saúde pública muito alta.

As avaliações de EV de mortes por COVID-19, no entanto, são um desafio metodológico. Em primeiro lugar, muitas pessoas que morreram de COVID-19 não foram submetidas a testes diagnósticos, tornando difícil distinguir as mortes por COVID-19 e não COVID-19. Esse pode ser particularmente o caso em locais de PBMR, quando muitos casos podem não procurar atendimento hospitalar antes de morrer. As tentativas de identificar mortes por COVID-19, retrospectivamente usando autópsia verbal, são provavelmente imprecisas devido à falta de especificidade na definição de COVID-19 com base nos sintomas e sinais. Em segundo lugar, será difícil acumular um número suficiente de mortes por COVID-19 confirmada em um local de estudo, uma vez que a incidência de mortalidade por COVID-19 permanece relativamente baixa, especialmente em alguns locais de PBMR em que há menos adultos e mais idosos. (36) Terceiro, pode ser difícil obter a situação vacinal precisa de pessoas falecidas na maioria dos PBMR. Devido a essas preocupações, na maioria dos locais não recomendamos avaliações de EV em que o desfecho primário seja apenas mortalidade por COVID-19.

É importante ressaltar, no entanto, que as mortes são um subconjunto das pessoas com doença grave (ver Seção 3.2 Doença COVID-19 grave()). Em alguns locais, algumas avaliações do impacto da vacina nas mortes por COVID-19 podem ser possíveis. Alguns locais podem ter bancos de dados administrativos grandes o suficiente [por exemplo, organizações de manutenção de saúde (HMOs), prontuários eletrônicos em grandes hospitais], com determinação padronizada da causa de morte e a situação vacinal que possibilitem uma análise retrospectiva de EV para COVID-19 no tocante a mortes. Se forem disponibilizadas vacinas altamente eficazes em curto período de tempo com alta cobertura entre os grupos de alto risco, uma redução no excesso de mortalidade atribuída à COVID-19 pode refletir grande impacto da vacina (embora não necessariamente estime a EV). (37)

3.2 Doença COVID-19 grave

A doença grave é um desfecho da relevância da saúde pública e do estabelecimento de políticas, pois é um precursor da morte, pode resultar em morbidade de longo prazo e tem repercussões substanciais nos sistemas de saúde. A confirmação da doença COVID-19 grave é provavelmente alcançável em muitos locais. A hospitalização pode servir como critério mínimo razoável de gravidade na maioria dos locais, o que permitirá a eficiência logística na identificação de casos graves. No entanto, a utilização de cuidados de saúde e os limites para hospitalização podem variar de acordo com a localização geográfica e o hospital específico, levando à variabilidade da gravidade entre os casos hospitalizados. Portanto, a hospitalização por si só não deve ser usada como definição de caso para doença grave, uma vez que não é comparável entre os locais.

Várias definições de doença grave, incluindo aquelas usadas em ensaios clínicos, podem ser encontradas no Anexo 3: Possíveis definições de caso; critérios de inclusão e exclusão (). As definições usadas nos ensaios clínicos de Fase III e no estudo de tratamento Solidarity dependem de variáveis que talvez somente estejam disponíveis em contextos hospitalares avançados, como o nível de suporte ventilatório. Para PBMR, recomendamos o uso de uma das duas definições mais amplamente aplicáveis para a triagem de casos.

1. Definição de manejo de casos de COVID-19 da OMS para doença grave ou crítica:

Adolescente ou adulto com sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia, respiração rápida) mais um dos seguintes: frequência respiratória > 30 respirações/min; dificuldade respiratória grave; ou SpO₂ <90% em ar ambiente; ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou morte. (38) (Não está incluída morte nas definições de manejo de caso, mas pode ser incluída na definição de avaliação de EV).

2. Definição de caso de vigilância da OMS para infecção por doença respiratória aguda grave (SARI):

Uma pessoa hospitalizada com infecção respiratória aguda, com histórico de febre ou febre medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e tosse com início nos últimos 10 dias. (39)

As definições a serem usadas dependerão do local de inclusão; a definição de manejo de caso não exige hospitalização. Além disso, recomendamos que, independentemente de qual definição de caso seja usada, sejam coletadas todas as variáveis relevantes para ambas as definições, como valores medidos, em vez de categorias, quando possível (por exemplo, porcentagem de saturação de oxigênio, respirações por minuto, no momento da hospitalização ou inclusão), para que possam ser feitas comparações post-hoc das avaliações usando as mesmas definições de gravidade.

3.3 Doença COVID-19 sintomática

O SARS-CoV-2 sintomático, ou seja, COVID-19, é o desfecho primário da maioria dos ensaios clínicos de vacinas, geralmente incluindo doenças graves e não graves.

Muitas pessoas com sintomas leves da doença COVID-19 não procuram cuidados médicos; a identificação de todos esses casos para avaliações de EV exigiria acompanhamento ativo frequente. No entanto, alguma porcentagem dos casos sintomáticos se apresentará aos cuidados de saúde; isso pode ser em contextos ambulatoriais ou hospitalares. Na maioria dos lugares, será mais viável logisticamente concentrar a inclusão nos casos atendidos por médicos. No entanto, como a decisão de procurar atendimento e decisão de testar alguém para COVID-19 em uma unidade de saúde podem ser influenciadas por vários fatores, incluindo a situação vacinal, um viés pode ser introduzido (ver Seção 7. Vieses nos estudos de EV das vacinas contra a COVID-19()). Para minimizar esse viés, sugerimos que os participantes selecionados devam atender a um conjunto mínimo de critérios clínicos sugestivos de uma infecção aguda do trato respiratório. Sugerimos que os PBMR escolham a definição de caso de vigilância da OMS (40) ou a definição de caso de doença semelhante à gripe (ILI), (39) especialmente se estiverem usando uma plataforma de ILI preexistente.

Definição de caso de vigilância da OMS modificada:

Uma pessoa que apresentou os seguintes sintomas nos últimos 10 dias:

- Início agudo de febre E tosse; OU
- Início agudo de QUALQUER TRÊS OU MAIS dos seguintes sinais ou sintomas: febre, tosse, fraqueza/fadiga geral, dor de cabeça, mialgia, dor de garganta, coriza, dispneia, anorexia/náusea/vômito, diarreia, estado mental alterado.

Definição de caso de ILI:

- Uma pessoa com infecção respiratória aguda com febre medida $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tosse, com início nos últimos dez dias.

Tal como acontece com a doença grave, todas as variáveis para ambas as definições devem ser coletadas de modo a se aplicarem a qualquer definição de caso ao se comparar as avaliações de EV.

3.4 Infecção e transmissão da COVID-19

Foi demonstrado que algumas vacinas previnem doenças e infecções (por exemplo, sarampo), ao passo que outras previnem a doença, mas não a infecção (por exemplo, tétano). Uma questão relacionada é saber se as vacinas que previnem infecções por COVID-19 diminuem a infecciosidade entre as pessoas que são infectadas. O grau em que a vacina pode reduzir a infecção e a infecciosidade determinará o quanto as vacinas podem contribuir para a imunidade de rebanho e, portanto, reduzir a transmissão, protegendo até certo ponto tanto as pessoas vacinadas quanto as não vacinadas da exposição ao vírus. Além disso, se as vacinas podem reduzir a infecção, isso indicaria que a vacinação de crianças, que não apresentam doenças graves com frequência, mas que podem participar da transmissão do vírus, pode ser importante do ponto de vista da saúde pública.

Apesar da importância para a saúde pública, será mais difícil avaliar a EV contra infecção e transmissão do que para desfechos de doenças. As avaliações de EV contra infecção são logisticamente desafiadoras, caras e provavelmente exigirão testagem ativa de longo prazo da coorte dos receptores da vacina e dos não receptores da vacina, independentemente dos sintomas, seja para detecção de vírus ou anticorpos para indicar exposição. Embora isso possa ser feito como parte de um ensaio clínico de forma imparcial, as avaliações de infecção por EV em estudos observacionais podem estar sujeitas aos mesmos vieses que as avaliações de EV para desfechos de doenças. (41) Além disso, seguir uma coorte de indivíduos não vacinados ao longo do tempo pode apresentar questões éticas, especialmente depois que o fornecimento da vacina tiver melhorado.

Na falta de estudos formais, as primeiras indicações dos efeitos na transmissão serão fornecidas pela avaliação da mudança na epidemiologia da doença nos grupos que não forem vacinados (particularmente aqueles que moram ou trabalham nas proximidades dos vacinados). A redução da transmissão pode ser observada por meio de introduções em fases da vacina que mostram redução da doença entre as pessoas vacinadas e não vacinadas em áreas vacinadas em comparação com áreas não vacinadas. A avaliação das taxas de infecção entre domicílios com e sem membros vacinados pode ser uma abordagem direcionada e eficiente para abordar a EV contra transmissão. Há um protocolo genérico padronizado da OMS para estudos de transmissão domiciliar que pode ser adaptado para estimar a EV contra transmissão. (42) No entanto, isso pode ser difícil de ser realizado, especialmente no caso de haver transmissão generalizada na comunidade e/ou várias pessoas vacinadas por família. (43)

Apesar da necessidade de avaliações de EV contra infecção e transmissão, é improvável que elas sejam viáveis em muitos locais, pelo menos no início do lançamento da vacina, quando a cobertura da vacina provavelmente será baixa na população em geral. Além disso, devido à necessidade de acompanhamento ativo e testagem de coortes ou famílias, as avaliações de EV contra infecção e transmissão serão muito mais caras e logisticamente complicadas do que as da doença. **As avaliações de EV contra infecção e transmissão têm importância crítica para a saúde pública, mas sugerimos que devam ser realizadas como estudos especiais direcionados em um número limitado de locais com recursos e infraestrutura adequados para a realização de estudos desse tipo.**

3.5 Confirmação laboratorial versus desfechos sindrômicos

Em geral, os desfechos confirmados por laboratório têm vantagens substanciais sobre os desfechos sindrômicos para avaliações de EV para COVID-19. Os desfechos confirmados em laboratório são muito mais específicos para a doença COVID-19 do que os desfechos sindrômicos baseados em sinais e sintomas clínicos. Mesmo durante os períodos de alta incidência da doença COVID-19, outros patógenos podem causar síndromes de doenças respiratórias semelhantes, incluindo outros coronavírus, gripe, vírus sincicial respiratório (VSR), *parainfluenza* e causas bacterianas. Como os desfechos sindrômicos serão menos específicos para COVID-19, as estimativas de EV com base nos desfechos sindrômicos serão sempre menores em comparação com aquelas que usam desfechos confirmados em laboratório. Além disso, dado o potencial de que as vacinas sejam menos eficazes contra algumas variantes do SARS-CoV-2, os desfechos confirmados em laboratório (com caracterização genômica) podem permitir o cálculo das estimativas de EV contra variantes específicas se o tamanho da amostra for suficiente (ver Seção 8. Laboratório ()). Além disso, todos os ensaios clínicos de Fase III usaram resultados confirmados por laboratório; portanto, se as avaliações de VE estão sendo feitas para comparar a eficácia dos ensaios clínicos de EV no mundo real, será importante fazer essa comparação usando resultados confirmados em laboratório. Por essas razões, recomendamos o uso de desfechos confirmados por laboratório para as avaliações de EV para COVID-19, de preferência com RT-PCR.

3.6 Duração da proteção

Uma das questões mais importantes sobre as vacinas contra a COVID-19 é por quanto tempo elas vão prevenir a doença e/ou infecção. Como os ensaios clínicos podem acompanhar os participantes por apenas alguns meses para desfechos de eficácia, o estudo de uma duração mais longa da proteção dessas vacinas provavelmente exigirá avaliações de EV pós-licenciamento.

Os ensaios clínicos avaliarão a falha da vacina primária, ou seja, qual porcentagem de indivíduos não está protegida contra a doença logo após a vacinação. A falha secundária da vacina pode ser considerada como um declínio da proteção ao longo do tempo. (44) Para algumas vacinas, o declínio pode ser detectado por pesquisas sorológicas que mostram diminuição da concentração de anticorpos protetores ao longo do tempo. Essas pesquisas são mais úteis do ponto de vista da política quando há correlação estabelecida de proteção; no entanto, até o momento, nenhuma correlação de proteção é conhecida para a COVID-19. Além disso, como ocorre com algumas outras vacinas (por exemplo, vacinas contra hepatite), algum grau de proteção pode ser devido à imunidade celular, que pode variar dependendo do tipo de vacina e da dose. O papel dos marcadores imunológicos na avaliação do declínio da proteção proporcionada pelas vacinas contra a COVID-19 precisa ser mais estudado.

Vários vieses podem afetar as avaliações de EV no tocante à duração da proteção, particularmente o falso declínio da EV devido a taxas diferenciais de infecção e depleção de pessoas suscetíveis nas coortes vacinadas e não vacinadas (ver Seção 7. Vieses nos estudos de EV das vacinas contra a COVID-19 ()). Também podem ocorrer vieses da EV ao longo do tempo se a procura por atendimento de saúde ou exame diagnóstico mudar com o tempo ou com a idade e estiver relacionada à situação vacinal.

Há várias maneiras de tentar distinguir o declínio verdadeiro da EV de estimativas tendenciosas de declínio.

1. Procure aumentos no número absoluto ou na taxa absoluta de casos recorrentes apenas entre indivíduos vacinados com o passar do tempo, desde a vacinação, para um produto de vacina específico. Isso pode dar um sinal inicial de que a proteção esteja diminuindo, mas deve-se tomar cuidado, pois o número de infecções recorrentes também aumentaria com o aumento da transmissão. É útil coletar informações sobre a gravidade da doença como um indicador da existência de um efeito da vacina sobre a gravidade da doença e, em caso afirmativo, se a gravidade da doença em casos de recorrência aumenta com o tempo desde a vacinação. Também é fundamental coletar informações sobre as cepas circulan-

tes, pois isso pode impactar a EV ao longo do tempo e confundir a tendência em casos de recorrência. Investigações de surtos que examinem a relação entre o tempo decorrido desde a vacinação entre os casos podem facilitar essa abordagem, como tem sido feito para outras doenças imunopreveníveis. (45)

2. Relacionado ao item 1 mencionado, siga uma coorte apenas de indivíduos vacinados e compare as taxas de doença em estratos definidos pela duração desde a data da vacinação. Tendências temporais e geográficas na incidência de doenças na população em geral podem resultar em confusão e devem ser controladas na análise. (45) Se houver indivíduos com várias datas de vacinação durante um período de baixa incidência, essa comparação pode ser especialmente informativa, pois torna o viés de depleção de suscetíveis menos plausível. (46)
3. Otimize o desenho do estudo de avaliações de EV usando definições de caso padronizadas e coleta rigorosa de possíveis fatores de confusão, em especial comportamento de busca de cuidados de saúde e viés de exame médico, para permitir o ajuste na fase analítica. Além disso, devem ser coletados e incluídos na análise dados sobre indicadores potenciais de alta exposição ou suscetibilidade. (47) Isso também aumentará a capacidade de combinar dados de diferentes estudos e realizar meta-análises de duração da proteção.
4. Os vieses de declínio da EV podem afetar diferentes grupos de controle de forma diferenciada. Usando métodos diferentes, como um desenho de teste negativo (TND) e um desenho de caso-controle, em que os controles sejam comparados por frequência por data de inclusão para permitir melhor aproximação do verdadeiro declínio. (48)
5. Os grupos de vacinados e não vacinados podem ser “ancorados” no tempo. Por exemplo, corresponder pessoas vacinadas e não vacinadas por idade e tempo de acompanhamento desde a vacinação da pessoa vacinada correspondente e, em seguida, analisar a EV por estratos de tempo de acompanhamento. A ancoragem no tempo, no entanto, ainda pode ser afetada em algum grau pelo viés de depleção de suscetíveis.
6. Use métodos analíticos estatísticos avançados que sejam capazes de ajustar melhor as variáveis dependentes do tempo que possam confundir a estimativa da EV ao longo do tempo. (49-51)

4 Análise do histórico da vacinação contra a COVID-19

Como parte de uma avaliação observacional de EV para COVID-19, deve ser verificado o histórico de vacinação contra COVID-19 de cada indivíduo. O objetivo final é avaliar se a pessoa recebeu uma vacina antes do início da doença, qual vacina, quantas doses e quando. Isso significa que a situação vacinal, o produto da vacina (em cada dose) e o momento da vacinação precisam ser determinados, registrando-se o número, o produto e as datas das vacinações. O momento da vacinação é importante para garantir que os indivíduos somente sejam contados como vacinados após terem recebido a vacina (com um período de tempo para permitir que a vacina faça efeito); vários períodos de tempo após a vacinação podem ser considerados imunologicamente protegidos na análise.

O histórico de vacinação pode ser avaliado de várias maneiras:

- Uma abordagem é ter registros administrativos criados por programas de vacinação, como a carteira de vacinação dos pacientes. Como parte da implementação da vacina COVID-19, os países são recomendados a emitir carteiras de vacinação padronizadas para todas as pessoas que forem vacinadas.
- Outra abordagem é avaliar a situação vacinal para COVID-19 por meio de registros de vacinação eletrônicos ou em papel. Quando disponíveis, esses registros podem facilitar muito a determinação da situação vacinal dos participantes. No entanto, em alguns locais pode ser difícil associar um participante a um documento no registro, e erros de entrada de dados podem resultar em informações incorretas nos registros. O recebimento da vacina anotado no registro tem alta especificidade, mas sensibilidade variável, dependendo dos controles de qualidade implementados.

Se uma pessoa relatar não ter sido vacinada, esses dados podem ser aceitos a partir do autorrelato, mas, idealmente, uma busca nos registros de vacinação deve ser tentada para confirmar a ausência de vacinação. Se não houver documentação de vacinação, mas houver autorrelato de recebimento da vacina, então uma análise secundária pode ser realizada em que o relatório verbal de vacinação seja aceito. Observe que as pessoas que fornecem histórico de vacinação autorrelatado dificilmente saberão quais produtos de vacina foram fornecidos, dificultando o cálculo da EV específica do produto nos países em que vários produtos de vacina estão em uso.

Devido às limitações do viés de memória, à falta de informações sobre o produto e às datas de vacinação, não recomendamos o uso da vacinação COVID-19 autorreferida como a única fonte indicativa de que a pessoa esteja vacinada.

No mínimo, os programas de vacinação COVID-19 devem garantir uma forma sistemática de registrar o histórico de vacinas, para que as informações sejam facilmente acessíveis. (52) Se a manutenção de registros relacionados às vacinações contra COVID-19 puder ser planejada com estudos observacionais subsequentes em mente, a probabilidade de execução bem-sucedida desses estudos observacionais será bem maior.

No mínimo, os seguintes dados devem ser obtidos para cada participante:

- **A pessoa foi vacinada?**
- **Quantas doses de vacina a pessoa recebeu?**
- **Isso se baseia na memória do paciente/pais ou em documentação (por exemplo, carteira de vacinação, registro de imunização, prontuários)? Qual é a data da primeira dose da vacina contra o SARS-CoV-2?**
- **Qual é o nome do produto da primeira dose da vacina contra o SARS-CoV-2? Qual é a data da segunda dose da vacina contra o SARS-CoV-2?**
- **Qual é o nome do produto da segunda dose da vacina contra o SARS-CoV-2?**

Idealmente, deveria haver métodos-piloto para coleta do histórico de vacinação antes de se iniciar qualquer avaliação de EV. Esse teste-piloto deve avaliar a precisão e integridade de qualquer método proposto para medir o histórico de vacinação, e os protocolos devem ser adaptados de acordo. Em alguns casos, a incorporação de várias abordagens para avaliar a situação vacinal pode ser a melhor maneira de garantir que as informações sobre as vacinas sejam completas e precisas.

5 Medição de covariáveis

Covariáveis são variáveis coletadas como parte do processo de inclusão nas avaliações de EV, separadas daquelas que definem a exposição (ou seja, vacinação) e o desfecho (ou seja, doença/infecção COVID-19). A Tabela 1 mostra uma lista de covariáveis importantes a serem coletadas. A tabela distingue as covariáveis que são consideradas variáveis essenciais a serem coletadas em todas as avaliações de EV daquelas consideradas opcionais; algumas covariáveis são essenciais apenas para alguns desenhos de estudo. São propostos pela OMS variáveis padronizadas e questionários correlatos para algumas dessas covariáveis como parte da iniciativa de padronização da Unity Studies. (53)

Há vários motivos para coletar informações sobre covariáveis. Em primeiro lugar, elas facilitam a descrição da população estudada e permitem a avaliação das semelhanças das características dos grupos que estão sendo comparados (ou seja, vacinados e não vacinados, indivíduos com e sem COVID-19). Uma razão importante para uma análise descritiva é caracterizar o risco de COVID-19 na população do estudo. Em segundo lugar, algumas **covariáveis** serão confundidoras ou modificadoras de efeito das estimativas de EV. Os fatores de confusão são aquelas variáveis que estão relacionadas à COVID-19 e à situação vacinal, e não à via causal entre a vacinação e a prevenção da doença, o que pode distorcer a estimativa de EV. Possíveis fatores de confusão nas avaliações de EV para COVID-19 incluem infecção prévia por SARS-CoV-2, acesso a cuidados de saúde, status socioeconômico (SSE) e comportamentos de redução de risco, como uso de máscara e distanciamento social. Modificadoras de efeito são variáveis que definem subgrupos nos quais a EV poderia ser verdadeiramente diferente. As variáveis modificadoras de efeito podem ser idade, comorbidades crônicas ou certos medicamentos. Neste estágio inicial das avaliações de EV, não está claro se algumas covariáveis serão possíveis confundidoras, modificadoras de efeito ou ambas.

Tabela 1. Covariáveis importantes a serem coletadas

População/local da avaliação	Categoria da variável	Variável	Essencial/opcional	Comentários
Tudo	Tempo	<ul style="list-style-type: none"> Data de início dos sintomas, data de coleta do exame^a 	Essencial	<ul style="list-style-type: none"> Alteração na cobertura vacinal e incidência ao longo do tempo Permite análise de correspondência de tempo ou ajuste por tempo Pode ser fundamental fazer comparações estratificadas por data de início se a cobertura vacinal e a incidência mostrarem tendências de tempo dentro do período do estudo, para evitar confusão
		<ul style="list-style-type: none"> Data de início dos sintomas, data de coleta do exame^a 	Essencial	<ul style="list-style-type: none"> Para avaliar se a EV pode variar com o tempo desde a vacinação (diminuição, deriva antigênica de variantes circulantes) Para determinar se uma pessoa teve tempo suficiente desde a vacinação para desenvolver resposta imunológica
	Suscetibilidade à infecção	<ul style="list-style-type: none"> Infecção prévia por SARS-CoV-2^a 	Essencial	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da vacina pode ser diferente nos previamente infectados A infecção prévia pode ser conhecida ou desconhecida; o teste de anticorpos dos participantes pode estar disponível em alguns locais Os previamente infectados podem ter mais/menos probabilidade de ser vacinados, mais/menos probabilidade de ser expostos ao vírus e menos probabilidade de ser infectados novamente devido à imunidade adquirida Documente a data e como a infecção prévia foi diagnosticada (por exemplo, confirmação laboratorial por RT-PCR ou teste rápido, vínculo epidemiológico ou exame clínico)
	Variáveis que definem grupos prioritários para vacinação	<ul style="list-style-type: none"> Profissional da saúde Idoso 	Essencial	<ul style="list-style-type: none"> Grupos prioritários de vacinação associados à vacinação e com risco de desfecho, especialmente desfechos graves A EV pode variar de acordo com o grupo prioritário para vacinação

Tabela 1. Covariáveis importantes a serem coletadas (continuação)

População/ local da avaliação	Categoria da variável	Variável	Essencial/ opcional	Comentários
Todos continuaram	Sócio demográfico	• Idade ^a	Essencial	
		• Sexo ^a	Essencial	
		• Grupo sociodemográfico (por exemplo, raça ^a , etnia, religião)	Opcional (mas recomendado)	• Grupos sociodemográficos, como raça, podem ser fortes preditores de acesso/aceitação da vacinação, bem como de incidência, sendo, portanto, importantes fatores de confusão
		• Medida indireta de situação socioeconômica (SSE)	Essencial	• Importante em locais onde o risco de infecção e a probabilidade de recebimento da vacina variam de acordo com o SSE
		• Ocupação ^a	Opcional	• Pode prever tanto o grupo prioritário para a vacina quanto o risco de infecção/exposição, podendo, portanto, ser um fator de confusão
	Condições médicas crônicas	• Comorbidades preexistentes ^a	Essencial	<ul style="list-style-type: none"> • Algumas doenças crônicas definem grupos prioritários para vacinação devido ao risco de doença grave [por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença cardíaca, doença renal crônica, diabetes] e também podem ser preditivas de desfechos (por meio de maiores precauções por pessoas com comorbidades, ou maior risco de desfechos graves se expostos) (54) • Pode ser importante documentar outras doenças devido ao potencial para menor EV (por exemplo, HIV, outros distúrbios imunossupressores)
	Condições médicas crônicas e medicamentos antes da vacinação ou doença	• Hospitalizações por doenças crônicas nos meses anteriores	Essencial para TND	• Apenas para TND: os controles com teste negativo podem ser hospitalizados por exacerbação não infecciosa de sua doença crônica e, portanto, ter maior probabilidade de ser vacinados (55)
		• Comprometimento funcional/fragilidade	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> • Podem ser usadas perguntas do índice de fragilidade existente (por exemplo, índice de Barthel) • A fragilidade é uma indicação para vacinação precoce e é um fator de risco para doença grave, embora alguns (por exemplo, aqueles no final da vida) possam ter menos probabilidade de ser vacinados
		• Medicamentos antes da vacinação ou da doença	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> • Importante coletar nas primeiras avaliações para entender o efeito na EV • Importante para avaliações de EV de evolução de doença grave
	Acesso a serviços de saúde	• Número de visitas prévias à atenção primária (ou outras variáveis de medida indireta) ^a	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de serviços de saúde associados à probabilidade de ser infectado e de ser vacinado • TND minimiza este viés de seleção • Para minimizar o viés de memória, pergunte sobre os últimos 3 meses
Outras vacinações Influenza	• Gripe, pneumococo (56)	Opcional	• Importante de ser coletado nas primeiras avaliações; poucos dados sobre covacinação de ensaios clínicos disponíveis; história de outras vacinas pode ser marcador de acesso a cuidados de saúde	
Tabagismo^a		Opcional	<ul style="list-style-type: none"> • Colete nas primeiras avaliações para entender como fumar afeta a EV • Cogite perguntar se “nunca fumou, ex-fumante, fumante atual” 	
Outros vírus respiratórios no momento da doença	• Gripe, VRS, adenovírus	Essencial para TND	<ul style="list-style-type: none"> • Para avaliações de TND em particular, se a vacina COVID-19 tiver efeito sobre outros vírus respiratórios, isso pode criar um viés • Potencial para uso como indicador de tendência/desfecho de controle negativo (ver Seção 7. Viés em estudos de EV de vacinas contra a COVID-19 ()) 	

Tabela 1. Covariáveis importantes a serem coletadas (continuação)

População/ local da avaliação	Categoria da variável	Variável	Essencial/ opcional	Comentários
Todos continuaram	Exposição ao SARS-CoV-2 na comunidade^a	<ul style="list-style-type: none"> Contato com casos confirmados ou suspeitos nos últimos 14 dias N.º de pessoas no domicílio Uso de transporte público Participação recente em eventos sociais Reuniões de pessoas Viagem recente 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Para caracterizar o risco de exposição viral entre os participantes Para ajustar a exposição diferencial ao vírus entre vacinados e não vacinados As variáveis coletadas dependerão do local Adapte as perguntas ao contexto local, por exemplo, número de vezes que compareceu a reuniões sociais com mais de dez pessoas
Específico do local	Adesão a intervenções não farmacêuticas (INFs)	<ul style="list-style-type: none"> Uso de máscaras, adesão ao distanciamento social, etc. 	Essencial	<ul style="list-style-type: none"> Para ajustar o comportamento de risco diferencial entre as pessoas que optam por ser vacinadas e aquelas que não o fazem As pessoas que estão aderindo às INFs podem ter maior probabilidade de serem vacinadas Adapte as perguntas ao contexto local, por exemplo, quantificação e/ou tipo de máscara usada dentro e fora de casa nas últimas duas semanas (por exemplo, sempre, a maior parte do tempo, às vezes, raramente, nunca)
	Exposição em estabelecimentos de saúde ou estabelecimentos de longa permanência^a	<ul style="list-style-type: none"> Categoria de trabalhador da saúde Procedimentos com geração de aerossóis? Número de pacientes com COVID-19 Contatados e tempo médio por paciente Uso de equipamentos de proteção individual 	Essencial para avaliação de profissionais da saúde	<ul style="list-style-type: none"> Para ajustar a exposição diferencial ao vírus entre vacinados e não vacinados

Observação: a Há formas padronizadas de nomear e perguntar sobre essas covariáveis em questionários de campo disponíveis nos protocolos genéricos da WHO Unity. (53)

6 Desenhos de estudo

Os estudos observacionais de EV têm como objetivo simular um ensaio randomizado, no qual indivíduos vacinados e não vacinados sejam comparáveis em sua probabilidade de ser expostos ao vírus e vivenciar o desfecho, além da diferença fundamental de terem ou não recebido a vacina. Os estudos observacionais não podem garantir essa comparabilidade, porque a vacinação não é atribuída aleatoriamente, mas eles podem tentar fazer uma aproximação usando uma variedade de desenhos. (57) O ponto fraco em comum de todas as avaliações observacionais é o de que os grupos vacinados e não vacinados diferem potencialmente nas características principais, como risco de infecção e acesso a exames, devendo ser tomadas medidas para minimizar essa diferença em todos os desenhos. Cada desenho tem pontos fortes e fracos, e alguns desenhos são melhores para avaliar certas populações e em locais específicos. Alguns desenhos de estudo são menos receptivos à maioria dos locais dos PBMR devido a restrições de infraestrutura existentes e necessidade de recursos. Idealmente, o planejamento para a avaliação deve começar antes da implementação de um programa de vacinação, pois a realização de avaliações de EV logo após o lançamento da vacina geralmente fornece a estimativa menos tendenciosa de EV. Em muitas faixas etárias alvo, a cobertura de vacinação pode rapidamente se tornar bem alta, tornando desafiadora a maioria dos desenhos de EV. Além disso, consultar pesquisadores com experiência prévia de campo na concepção e implementação dessas avaliações facilitará muito a implementação das avaliações. A Tabela 2 descreve os principais desenhos de estudo para avaliar a EV em relação aos desfechos da doença COVID-19.

Tabela 2. Tipos de estudos observacionais para medir a efetividade da vacina COVID-19

Tipo de estudo observacional	Pontos fortes	Pontos fracos	Recursos necessários	Comentários
Estudos de coorte (prospectivos ou retrospectivos)	<ul style="list-style-type: none"> Resultados facilmente comunicados aos formuladores de políticas e partes interessadas Pode estimar a carga de COVID-19 em uma população e, potencialmente, medir o impacto da vacinação Mais fácil de interpretar quando feito no início, quando o suprimento de vacina é limitado Pode ser potencialmente usado para estudar infecções assintomáticas ou levemente sintomáticas 	<ul style="list-style-type: none"> Situação vacinal difícil de determinar em coortes retrospectivas sem bons registros de vacinação Requer um grande tamanho de amostra, especialmente se o desfecho de interesse for incomum, como COVID-19 grave Pode ser caro, especialmente se for prospectivo Se for prospectivo, há um possível dilema ético em seguir pessoas não vacinadas que sejam recomendadas para vacinação 	Elevado	Pode ser realizado em certas situações, como profissionais de saúde, ambientes institucionalizados, HMOs ou hospitais sentinela com prontuários eletrônicos ou em surtos bem circunscritos
Estudos de caso-controle (ECC)	<ul style="list-style-type: none"> Eficiente, pois requer um tamanho de amostra menor, porque se concentra na identificação de casos em vez de seguir uma grande população com poucos casos Mais barato do que estudos de coorte A maioria das pessoas está familiarizada com o desenho do ECC 	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de escolher controles que reflitam a população da qual surgem os casos, em termos de exposição ao vírus e cobertura vacinal As pessoas vacinadas podem ser mais propensas a buscar ou ter acesso a cuidados de saúde e a se tornar casos, tendendo a reduzir a EV A classificação incorreta da situação vacinal é maior, em comparação com estudos de coorte, especialmente estudos de coorte prospectivos 	Moderado	Os controles devem ser registrados ao mesmo tempo que os casos registrados nos locais de incidência variável

Tabela 2. Tipos de estudos observacionais para medir a efetividade da vacina COVID-19 (continuação)

Tipo de estudo observacional	Pontos fortes	Pontos fracos	Recursos necessários	Comentários
Estudos de coorte (prospectivos ou retrospectivos)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduz o viés das diferenças no comportamento de busca de cuidados de saúde e acesso por situação vacinal • Todos os casos e controles buscam atendimento nos mesmos estabelecimentos, potencialmente diminuindo as diferenças no acesso às vacinas e fatores de confusão no nível da comunidade • A situação vacinal geralmente é obtida antes dos resultados dos testes laboratoriais disponíveis, minimizando o viés de diagnóstico • Pode usar plataformas de vigilância existentes, como as da gripe • A logística é simplificada, menos intensiva em recursos 	<ul style="list-style-type: none"> • A classificação incorreta de falso-negativo é mais provável do que nos ECC, pois tanto os casos quanto os controles têm doenças semelhantes à COVID-19 • Controles de teste negativo com maior probabilidade de ser testados para exacerbação de uma doença subjacente (por exemplo, DPOC), que é uma indicação para vacinação COVID-19, resultando em uma maior EV • Casos e controles precisam ser combinados ou a análise precisa ser ajustada por tempo • Não remova dos preditores comuns de vacinação e exposição à infecção os fatores de confusão, como o fato de estar em um grupo prioritário por idade ou ocupação 	Moderado	Provavelmente o desenho de estudo mais eficiente e menos tendencioso para estudos de EV da COVID-19 na maioria dos locais
Estudos de caso-controle (ECC)	<ul style="list-style-type: none"> • Despesas marcadamente reduzidas, uma vez que depende dos dados de cobertura disponíveis e aproveita a vigilância contínua de doenças • Não é necessário coletar dados entre não casos, pois usa pesquisas de cobertura vacinal • Estimativa do número esperado de casos que são vacinados (ou seja, casos recorrentes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Os dados da pesquisa de cobertura podem não ser representativos da população da qual os casos estão sendo coletados (por exemplo, diferenças no acesso aos cuidados de saúde e no comportamento de procura de cuidados de saúde) • A situação vacinal pode vir de dados administrativos, em vez de pesquisas que levantam preocupações sobre a validade da estimativa de cobertura • Deve-se ter a situação vacinal de todos os casos relatados • Impossível de ajustar para covariáveis de nível individual 	Mínimo	A implementação rápida faz estimativa de cobertura alvo móvel; a desagregação dos dados de cobertura por populações-alvo é difícil. Pode ser usada para determinar o número esperado de casos entre vacinados
Design de regressão descontínua	<ul style="list-style-type: none"> • Minimiza o viés de seleção, pois a alocação de vacinas é baseada em critérios programáticos • Minimiza tendências temporais e geográficas entre os grupos 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil definir a “vizinhança” em torno do valor de corte para vacinação • Tamanho de amostra potencialmente pequeno • Vacinação de transbordamento entre aqueles fora do limite • Imunidade de rebanho entre não vacinados • Os limites de idade para vacinação podem mudar rapidamente, dependendo da disponibilidade da vacina 	Moderado	

6.1 Estudos de coorte

Os estudos de coorte seguem uma população com situação vacinal conhecida a cada dia (embora ela possivelmente mude ao longo do tempo), durante um período de tempo. A incidência da doença é calculada para pessoas vacinadas e não vacinadas. O método de coorte pode ser usado prospectivamente antes da

ocorrência da doença ou retrospectivamente usando dados históricos, quando a doença já ocorreu. Tanto nas coortes prospectivas quanto nas retrospectivas a situação vacinal é determinada no momento da ocorrência da doença. O desenho de coorte permite o cálculo direto da taxa de doença nos receptores de vacina versus não receptores de vacina, levando à estimativa da redução do risco de doença entre as pessoas vacinadas. Uma pessoa pode contribuir tanto como não vacinada quanto vacinada, se for vacinada durante o período de acompanhamento. Apesar dessas vantagens, os desenhos de coorte exigem um grande tamanho de amostra e consomem muitos recursos, pois o acompanhamento precisa ser realizado em série por um certo período de tempo. Além disso, as pessoas vacinadas muitas vezes diferem das pessoas não vacinadas em suas principais características, levando a vieses, e esse padrão pode mudar com o tempo durante o curso de uma implementação de vacina prioritizada; embora esse viés possa ser abordado, pelo menos em parte, por meio de correspondência e avaliado pelo cálculo de EV para desfechos de controle negativo (por exemplo, período de tempo ou para uma doença quando não haja efetividade esperada). (56)

Devido a essas restrições, os estudos de coorte devem ser realizados apenas em um número limitado de locais com capacidade de acompanhamento rigoroso para determinar a situação vacinal e da doença, ajustando-se adequadamente para confusão (por exemplo, covariáveis precisas e completas). As coortes podem se basear em estudos existentes de base populacional, como locais de vigilância demográfica, ou focar populações-alvo específicas para vacinação em que o acompanhamento possa ser mais eficiente e completo (por exemplo, profissionais de saúde). Por último, se a vacina já for recomendada para um determinado grupo, pode ser antiético observar pessoas não vacinadas naquele grupo ao longo do tempo sem facilitar ativamente a vacinação. No entanto, na prática, algumas pessoas podem decidir não ser vacinadas ou pode haver uma distribuição programática gradual de vacinas, e esse grupo pode ser eticamente incluído como não receptores da vacina.

6.2 Estudos de caso-controle

No desenho de caso-controle, os investigadores identificam os indivíduos que foram diagnosticados com COVID-19 (ou seja, casos) e um grupo de comparação de indivíduos que não foram diagnosticados com COVID-19 (ou seja, controles). Várias abordagens para selecionar controles da população subjacente foram propostas; a inscrição simultânea de casos e controles ao mesmo tempo é encorajada para minimizar diferenças de exposição que variem com o tempo. (58) O histórico de vacinação COVID-19 é então determinado para todos os casos e controles, e as chances de vacinação em cada grupo são calculadas. A inscrição dos controles deve ser simultânea aos casos por tempo (por exemplo, início dos sintomas ou testagem) em um local de alta incidência, como ocorre com a COVID-19 na maioria dos locais atualmente.

As vantagens do desenho de caso-controle incluem eficiência em termos de custo e tempo para realizar a avaliação e a oportunidade de abordar outros parâmetros de interesse (por exemplo, EV de menos do que uma série completa de doses, duração da proteção). Os estudos de caso-controle de EV são inerentemente problemáticos em encontrar um grupo de controle imparcial que seja comparável ao de casos na maioria das características e na situação da doença, e que não seja afetado de alguma forma pela vacinação. Especificamente, é necessário escolher controles que tenham risco de exposição viral e cobertura de vacinação semelhantes aos da população da qual vêm os casos. Tanto os controles hospitalizados quanto os da comunidade têm vieses e desafios singulares na inclusão de um grupo de comparação imparcial. (59, 60) Por último, a COVID-19 não deve estar na via causal do motivo da hospitalização ao se usar controles hospitalizados (por exemplo, exacerbação da DPOC causada pela COVID-19).

6.3 Desenho de caso-controle e teste negativo (TND)

Este é um método amplamente utilizado para estimar o EV da gripe e do rotavírus devido à sua facilidade logística e minimização de alguns vieses. (6, 7) É mais frequentemente visto como variante do desenho de caso-controle, mas também pode ser considerado como desenho de coorte em que todos os indivíduos que não atendem à definição de caso clínico que exige testes (geralmente a grande maioria) são perdidos no acompanhamento. Em um estabelecimento de saúde (pacientes internados ou ambulatoriais), os pacientes que procuram atendimento para um conjunto definido de sintomas/sinais são incluídos na avaliação e testados para SARS-CoV-2. Os casos são aqueles cujo teste é positivo; os controles são aqueles cujo teste é negativo. É possível que uma plataforma de vigilância existente, como vigilância SARI ou ILI, possa ser aproveitada para as avaliações de EV para COVID-19 (ver Seção 10. Plataformas para a realização de avaliações de EV para COVID-19 ()). O TND tem várias vantagens. Em primeiro lugar, todos os casos e controles buscaram atendimento nos mesmos estabelecimentos. Portanto, os casos e os controles geralmente provêm das mesmas comunidades, reduzindo o viés devido a variações no nível da comunidade no acesso à vacina e no risco de doenças. Em segundo lugar, todos os casos e controles buscaram atendimento e foram testados para um conjunto semelhante de sintomas. Isso reduz a confusão devida às diferenças no comportamento de busca de cuidados de saúde ou acesso entre casos e controles, o que muitas vezes é uma fonte de viés em estudos de caso-controle tradicionais, particularmente em contextos ambulatoriais, nos quais a procura de atendimento pode ser mais variável. Terceiro, a situação vacinal é normalmente coletada e registrada no momento da coleta do espécime, antes de se saber o resultado do teste, reduzindo a probabilidade de classificação incorreta da exposição diferencial.

Dada a carga atual de COVID-19 e os baixos níveis de outros vírus circulantes, pode ser um desafio incluir um número suficiente de controles com teste negativo neste desenho. (61, 62) Portanto, as investigações devem levar em conta um segundo conjunto de controles (pessoas hospitalizadas por doenças não semelhantes à COVID que também apresentem teste negativo) para garantir que sejam incluídos controles suficientes.

Uma preocupação particular do TND é a de que pode ocorrer classificação incorreta de casos e controles devido à falta de um desempenho perfeito do teste. Isso é particularmente relevante para avaliações de EV da COVID-19 grave, pois esses pacientes tendem a ficar gravemente doentes após a primeira semana da doença, quando o RNA viral pode não ser mais detectável no trato respiratório superior (TRS). No entanto, mesmo com sensibilidade abaixo da média, no contexto de especificidade quase perfeita, como a fornecida pelo teste de PCR, os falsos negativos terão um impacto desprezível nas estimativas de EV derivadas por TND. (63) Além disso, se houver preocupação de que as pessoas se apresentem mais tarde no curso de sua doença, pode-se considerar a adição de critérios de exclusão para as pessoas com teste negativo, mas com alta probabilidade de ter COVID-19. (40) Por exemplo, se o teste de uma pessoa for negativo, mas for detectado início recente de anosmia ou ageusia ou exame de imagem de tórax que mostre achados sugestivos de COVID-19, essa pessoa pode ser retrospectivamente excluída da inclusão (ou excluída em uma análise de sensibilidade). O TND também pode estar sujeito aos mesmos vieses de outros desenhos de estudo, e o TND introduz alguns novos vieses, como o viés do colisor. (64) Várias maneiras de mitigar os vieses de TND são descritos na seção sobre vieses (ver Seção 7. Vieses nos estudos de EV das vacinas contra a COVID-19 ()). **Embora não seja isento de vieses, recomendamos a realização do TND como um método eficiente e preciso em PBMR para avaliar a EV contra COVID-19 grave e sintomática.**

6.4 Método de triagem (método caso-população)

O método de triagem é um desenho pseudo-ecológico, que usa dados em nível individual sobre o histórico de vacinação dos casos e a cobertura vacinal na população de origem dos casos. É um método atraente em locais em que dados de vigilância de doenças estejam disponíveis, mas haja poucos outros recursos disponíveis, pois não exige a verificação da situação vacinal de não casos. Apenas dois pontos de dados são necessários para calcular EV: a proporção de casos notificados que ocorrem em pessoas vacinadas,

que pode ser calculada a partir dos dados de vigilância; e a cobertura vacinal da população, que pode ser estimada a partir de pesquisas de cobertura vacinal ou pode estar disponível em um registro nacional ou banco de dados administrativos. Assim sendo, ele é relativamente fácil de executar e barato. (65)

O método de triagem exige estimativas de cobertura válidas que correspondam precisamente à população da qual vieram os casos. Para as vacinas contra a COVID-19, é improvável que ele esteja disponível no primeiro ano, pois os denominadores para muitas das populações-alvo não são claros e a cobertura precisaria estar disponível para cada grupo-alvo. Além disso, a cobertura provavelmente mudará rapidamente na fase de implementação acelerada da vacina. Pode ser difícil fazer o ajuste para alguns possíveis fatores de confusão usando este desenho, devido à falta de dados em nível individual na população. Os estudos que usam o método de triagem devem ser realizados apenas em locais em que a cobertura vacinal seja estável e possa ser medida com alta precisão. **Portanto, não recomendamos o uso de desenhos de métodos de triagem para estimar a EV para COVID-19 nos estágios iniciais da implementação da vacina, quando a cobertura da vacina esteja mudando rapidamente; pode ser potencialmente usado em locais definidas em que a cobertura seja mais estável.**

Observe que o método de triagem foi originalmente desenvolvido para servir como ferramenta de “triagem” para entender se a proporção de casos que receberam a vacina está dentro da faixa esperada ou se há necessidade de investigação mais rigorosa. Por exemplo, se uma vacina tem um EV verdadeiro de 70%, com cobertura de 75% na população, então seria de se esperar que aproximadamente metade dos casos de COVID-19 fossem vacinados; com 90% de EV e 90% de cobertura, também se esperaria que cerca de metade dos casos fossem vacinados. (65) Portanto, o método de triagem serve como ferramenta útil para determinar se o número de casos recorrentes após a vacina está dentro da faixa esperada.

6.5 Desenho de regressão descontínua (RDD)

O RDD é um desenho quase experimental que não randomiza indivíduos ou unidades, mas aproveita a atribuição programática de alocação de vacina com base em um valor de corte claro. (66) No caso das vacinas contra a COVID-19, isso provavelmente representaria um limite de idade para adultos mais idosos ou para adolescentes para os quais a vacina não esteja autorizada versus indivíduos ligeiramente mais idosos para os quais ela esteja. O RDD assume que existe um risco semelhante de doença e distribuição de fatores de confusão em “uma pequena vizinhança” em torno do corte (por exemplo, 5 anos acima e abaixo do limite de idade). (67) As taxas de COVID-19 seriam comparadas entre aqueles elegíveis para vacinação acima do limite de idade e não elegíveis para vacina abaixo do limite de idade, permitindo o cálculo de uma razão de taxas e uma estimativa de EV. As vantagens do RDD são que ele minimiza o viés de seleção na alocação autodeterminada da vacina e minimiza as tendências temporais e geográficas entre os grupos de comparação. No entanto, o RDD tem várias desvantagens, incluindo como definir: o número de anos em torno do corte antes que os grupos comecem a diferir, o pequeno tamanho da amostra na “vizinhança” em torno do corte, a vacinação de transbordamento se o corte de vacinação não for cumprido, a proteção de rebanho entre pessoas não vacinadas (por exemplo, cônjuges de idades diferentes) e a rápida redução da escala de distribuição da vacina por idade. Além disso, em muitos PBMR, os idosos podem não saber sua idade exata, portanto, a aplicação de limites estritos de idade para a vacinação será um desafio. Embora o RDD seja um desenho poderoso, provavelmente é adequado em alguns locais em que suas limitações possam ser abordadas.

7 Vieses nos estudos de EV das vacinas contra a COVID-19

Devido à falta de randomização de pessoas para vacinação em locais do mundo real, os estudos observacionais estão sujeitos a viés, o que leva a um desvio sistemático da EV encontrada nos estudos em relação à EV verdadeira. Os vieses podem causar desvios em qualquer direção, fazendo com que a vacina pareça mais ou menos protetora do que é, e a magnitude de determinados vieses pode mudar durante o curso de um estudo. A confusão é um tipo de viés em que uma terceira variável está associada à vacinação e à doença, mas não está na cadeia causal da vacina para prevenção da doença. Alguns potenciais confundidores são conhecidos e podem ser medidos e potencialmente controlados na análise, ao passo que outros são desconhecidos e/ou incomensuráveis. O viés de seleção pode ocorrer quando os critérios de inclusão na análise (por exemplo, não ter uma infecção prévia documentada por COVID-19) induzem a não comparabilidade entre aqueles que foram e os que não foram vacinados. (68, 69) O viés de seleção é mais difícil de controlar na análise e é mais bem abordado no desenho e execução do estudo. Todos os estudos observacionais – e de fato muitos estudos randomizados – são suscetíveis a vieses. É importante reconhecer que, embora alguns desenhos e métodos analíticos possam minimizar os vieses, nenhum pode eliminá-los totalmente dos estudos observacionais. No entanto, isso não significa que tais estudos não devam ser realizados; em vez disso, devem ser feitos esforços para minimizar os vieses, e os resultados devem ser interpretados com a possibilidade de vieses residuais em mente.

Para a maioria dos vieses, é recomendada a realização de estudos quando a cobertura da vacina no grupo-alvo não é nem muito baixa (<10%) nem muito alta (> 90%); uma vez que as pessoas que são vacinadas primeiro, ou não são vacinadas quando a cobertura é alta, tendem a ter diferentes níveis de risco de exposição e/ou doença, resultando em maior probabilidade de vieses. Em áreas com rápida aceitação das vacinas nas populações-alvo, para evitar um grupo de comparação tendencioso, a avaliação provavelmente precisará ser feita ao longo de um período de vários meses. É importante ressaltar que as vacinas altamente eficazes podem tornar o impacto do viés menos importante, uma vez que as estimativas de EV pós-introdução provavelmente ainda serão altas o suficiente de modo a não resultar em mudanças na política de vacinas existente.

A Tabela 3 descreve os possíveis vieses dos estudos de EV para COVID-19, sua magnitude e direção, bem como maneiras de minimizá-los.

Tabela 3. Possíveis vieses dos estudos de efetividade da vacina contra a COVID-19

Viés	Descrição	Designs afetados ^a	Magnitude típica	Direção na estimativa da EV	Desfechos/subgrupos que a EV afetou	Métodos para minimizar o viés	Comentários
Comportamento de busca de atendimento/ acesso a cuidados	Aqueles com maior probabilidade de obter a vacina mais procuram atendimento, portanto, é mais provável que se tornem casos	ECC, coorte	Grande	Diminui	Doença não grave mais do que doença grave	Use TND; inclua apenas pacientes graves	TND aborda parcialmente, mas pode criar polarização de colisor (64)

Tabela 3. Possíveis vieses dos estudos de efetividade da vacina contra a COVID-19 (continuação)

Viés	Descrição	Designs afetados ^a	Magnitude típica	Direção na estimativa da EV	Desfechos/subgrupos que a EV afetou	Métodos para minimizar o viés	Comentários
Busca de atendimento com base na situação vacinal	Pessoas vacinadas com menor probabilidade de procurar atendimento/ teste devido a doenças semelhantes à COVID-19 e devido à percepção de proteção	Tudo	Pequeno-moderado	Aumento em ECC e coorte Diminuição do TND, se a vacina conferir alguma proteção	Doença não grave mais do que doença grave	Menor magnitude em TND	Pode compensar parcialmente o comportamento de busca por atendimento / viés de melhor acesso
Polarização do colisor (64)	A busca por cuidados de saúde e a infecção por SARS-CoV-2 levam a realização de testes	TND	Desconhecido	Desconhecido, depende de como a busca por cuidados de saúde e a infecção afetam os testes	Doença não grave mais do que doença grave	Limite para pacientes graves; limite para idosos	
Confusão, exceto pelos fatores já mencionados	Ocorre quando há causas comuns de recebimento (ou não recebimento) de vacina e risco de exposição ao SARSCoV-2	Tudo	Desconhecido	Desconhecido (depende de como a direção do risco de vacinação e exposição são afetados)	Tudo	Estratificação, ajuste de regressão ou correspondência para possíveis fatores de confusão (por exemplo, ocupação do profissional de saúde)	É importante coletar dados de alta qualidade sobre possíveis fatores de confusão, particularmente a adesão a INF. Exemplo de efeito de receptor de vacina saudável
Viés de diagnóstico	Os profissionais de saúde mais propensos a testar pessoas não vacinadas para COVID-19	Tudo	Varia no local	Aumenta	Doença não grave mais do que doença grave	Testar todas as pessoas ou uma amostra aleatória sistemática que atenda às definições de caso especificadas nos protocolos	

Tabela 3. Possíveis vieses dos estudos de efetividade da vacina contra a COVID-19 (continuação)

Viés	Descrição	Designs afetados ^a	Magnitude típica	Direção na estimativa da EV	Desfechos/subgrupos que a EV afetou	Métodos para minimizar o viés	Comentários
Classificação incorreta do desfecho	Falsos negativos (pessoas com COVID-19 com teste negativo)	TND > ECC, coorte (63)	Pequena	Diminui	Doença grave mais afetada devido à apresentação tardia para teste	Use um teste altamente sensível; limite para o início da doença ≤ 10 dias; excluir controles TND com sintomas específicos de COVID-19 (por exemplo, perda do paladar)	Atualmente, os testes rápidos têm sensibilidade mais baixa do que o PCR; se a vacinação diminuir o tempo de excreção, pode levar a um aumento da estimativa da EV
Classificação incorreta do desfecho	Falsos positivos (pessoas sem COVID-19 com teste positivo)	TND > ECC, coorte	Pequena	Diminui	Tudo	Limite para o início da doença ≤ 10 dias, use um teste altamente específico, use a definição de caso clínico para inclusão	Possível disseminador crônico/PCR persistente positivo em quem está doente por outra causa, mas provavelmente raro; pode ser mais problemático quando a incidência é alta
Classificação incorreta da exposição	O efeito da vacina pode começar antes/depois do limite especificado para considerar os indivíduos vacinados	Tudo	Grande, mas pode ser quase eliminado pelo design	Diminui	Tudo	Exclua da análise primária os resultados que ocorrem em períodos de efeito ambíguo da vacina, por exemplo, duas semanas após a primeira dose	Particular preocupação para COVID-19 quando a implementação é rápida e grande proporção de tempo de acompanhamento e os casos ocorrem logo após a vacinação
Efeito vacinal não específico	A vacina previne doenças para as quais os controles procuram atendimento	TND	Pequeno (não foi mostrado)	Qualquer; depende se a vacina aumenta ou diminui outras doenças	Tudo	Excluir controles com doenças possivelmente afetadas pelas vacinas contra a COVID-19 (70)	Por exemplo, as vacinas de vetor de adenovírus podem prevenir a doença causada pelo adenovírus

Tabela 3. Possíveis vieses dos estudos de efetividade da vacina contra a COVID-19 (continuação)

Viés	Descrição	Designs afetados ^a	Magnitude típica	Direção na estimativa da EV	Desfechos/subgrupos que a EV afetou	Métodos para minimizar o viés	Comentários
Infecção prévia	Se a infecção prévia por SARS-CoV-2 for conhecida, é menos provável ser vacinados	Tudo	Pequeno a moderado (depende da prevalência sorológica/incidência de infecção prévia)	Diminui	Tudo	Análise de sensibilidade, excluindo aqueles com infecção prévia por SARS-CoV-2 por histórico ou laboratório	Presume-se que a infecção prévia confira imunidade; pode ocorrer infecção prévia assintomática em grupo de risco direcionado para vacina precoce (por exemplo, profissionais de saúde)
Minguante espúrio	Os indivíduos não vacinados tornam-se imunes por meio de infecção natural mais rápido do que os vacinados (46)	Tudo	Pequeno logo após a campanha de vacina, grande com o passar do tempo desde a campanha	Diminui com o tempo desde a vacinação	EV de duração da proteção	Faça um estudo de EV logo após a introdução da vacina; ancorando no tempo de casos e controles	Ocorre com a vacina “imperfeita” que protege parcialmente contra a infecção e há alta incidência de infecção (71)
Sobrevivência	Os não vacinados têm maior probabilidade de morrer de COVID-19	Tudo	Pequena	Diminui	Doença grave; Grupos de alto risco de mortalidade	Quantificar a porcentagem de mortes por COVID-19 na população não estudada que foi vacinada; se estiver realizando avaliação de pacientes internados, tente registrar casos fatais	Refere-se à morte de uma pessoa antes que ela tenha a chance de ser incluída no estudo

Observação: a Os desenhos incluem caso-controle tradicional (ECC), caso-controle e teste negativo (TND) e estudos de coorte.

Alguns dos vieses mais relevantes para as avaliações de EV para COVID-19 são descritos mais detalhadamente aqui:

- Confusão:** pode ocorrer quando a situação vacinal de uma pessoa está associada ao risco de exposição ao SARS-CoV-2. Esse viés pode levar a estimativas de EV falsamente altas ou baixas. Se as pessoas vacinadas são aquelas que estão sob risco maior, por exemplo, profissionais de saúde que tratam pacientes com COVID-19, o risco de exposição é maior, levando a estimativas diminuídas de EV. Por outro lado, algumas pessoas que optam por não ser vacinadas também podem optar por não se envolver em INFs, colocando-as em maior risco de infecção, levando assim a estimativas de EV falsamente elevadas. É importante ressaltar que essa forma de viés pode ocorrer até mesmo em TND. A confusão pode ser uma preocupação particularmente importante para estudos de EV em campanhas de vacinação altamente eficazes, que atingem rapidamente um grande número de pessoas nos grupos-alvo, deixando aqueles

não vacinados (ou vacinados tardiamente) muito diferentes daqueles de seus grupos-alvo que são vacinados (por exemplo, membros de uma faixa etária mais idosa com pouca interação social ou acesso a informações), ou deixando principalmente os membros dos grupos não-alvo (por exemplo, jovens saudáveis) não vacinados. É provável que o controle estatístico cuidadoso dessa confusão seja muito importante para minimizar o viés em tais circunstâncias.

- **Procura/acesso a cuidados de saúde:** as pessoas que têm melhor acesso ou maior tendência a utilizar cuidados de saúde terão maior probabilidade de ser vacinadas e procurar cuidados quando sintomáticas, inclusive com COVID-19. Em estudos de caso-controle tradicionais, isso levaria a uma super-representação de indivíduos vacinados como casos, o que diminuiria a estimativa de EV. Os TNDs mitigam parcialmente esse viés, uma vez que todas as pessoas incluídas buscaram atendimento. No entanto, os TNDs podem levar ao viés do colisor, em que a busca por atendimento de saúde e a infecção por SARS-CoV-2 resultam em testagem, que geralmente é considerado de menor magnitude do que o viés de busca por cuidados de saúde. (64)
- **Viés de diagnóstico:** os médicos podem ser menos propensos a solicitar teste de COVID-19 para pacientes vacinados, argumentando que os pacientes vacinados estão protegidos contra a COVID-19. A TND aborda parcialmente esse viés, uma vez que todos os participantes são testados. A decisão de testar potenciais sujeitos de estudo não deve ser baseada nas decisões dos médicos, mas em critérios pré-especificados definidos pelo protocolo. Esses critérios devem então ser aplicados a todos (ou a uma amostra aleatória de) pacientes elegíveis, independentemente das decisões de testes clínicos.
- **Classificação incorreta do desfecho:** a classificação incorreta do desfecho ocorre devido ao desempenho imperfeito do teste de laboratório no diagnóstico da infecção por COVID-19. (72) Os resultados de teste errados podem ser falsos negativos e falsos positivos. Como os testes rRT-PCR e testes rápidos de antígeno tendem a ter maior especificidade do que sensibilidade, os resultados de testes falso-negativos são mais comuns. No entanto, os testes falso-positivos podem resultar em maior viés na estimativa da EV. (63, 73) A classificação incorreta pode ter um viés maior na EV no TND do que nos estudos de coorte ou caso-controle tradicionais, porque o grupo de controle no TND será super-representado com casos falso-negativos em comparação com a população de origem. Apesar dessas preocupações, o viés de classificação incorreta é provavelmente pequeno ao se usar testes com alta sensibilidade e especificidade analítica (ver Seção 8. Laboratório ()). Esse viés pode ser reduzido excluindo-se os controles com teste negativo e sintomas específicos de COVID-19 (por exemplo, perda de paladar ou cheiro) e limitando-se os participantes àqueles com início mais recente dos sintomas (por exemplo, ≤ 10 dias) para minimizar a chance de incluir casos verdadeiros de COVID-19 que se apresentem tardiamente, quando o RNA viral não é mais detectável. Outra abordagem poderia ser ter um segundo grupo de controle que não esteja incluído como parte de um TND, mas seja derivado de uma fonte alternativa, como pacientes hospitalizados com doenças não respiratórias (ver Seção 6.2 Estudos de caso-controle ()). Por último, um estudo de “indicador de viés” ou “desfecho de controle negativo” que meça a EV de vacinas contra COVID-19 em relação a um desfecho simulado não causado por SARS-CoV-2 pode ajudar a quantificar o viés de classificação incorreta. (70, 72, 74, 75)
- **Classificação incorreta da exposição:** tendo em vista que os desfechos de doença são registrados na data de um teste positivo e não na data em que o indivíduo foi infectado, o efeito da vacina pode ser observado apenas após o período de incubação mais um atraso adicional do início dos sintomas até os dados de teste do indivíduo, um atraso que pode variar de acordo com o local e a disponibilidade de cuidados de saúde. Para garantir a validade, pode ser necessário excluir da análise primária os desfechos que ocorrem durante o período de aproximadamente 14 dias após a primeira dose e 7-14 dias após a segunda dose, pois o estado de imunização do indivíduo quando ele foi infectado pode ser incerto. Isso tem um custo, principalmente quando se estuda o EV da primeira dose de uma série de duas doses, porque pode levar à exclusão de mais da metade do tempo entre a primeira e a segunda dose. No entanto, se isso não for feito podem ser incluídos desfechos contra os quais a vacina não poderia ter protegido o indivíduo, reduzindo assim a estimativa de EV de seu valor real (ver Seção 9.3.5 Tempo desde a vacinação ()).

- **Falso declínio:** isso ocorre se uma vacina protege apenas parcialmente contra a infecção, a assim chamada vacina imperfeita. (76) A EV medida diminuirá com o tempo desde a vacinação, já que no grupo não vacinado há uma depleção mais rápida de não imunizados devido à infecção natural do que no grupo vacinado, o qual obtém proteção parcial contra a infecção natural. É mais provável que isso ocorra em locais com alta força de infecção do SARS-CoV-2 durante o período de acompanhamento. Isso pode afetar todos os tipos de estudos observacionais (e randomizados), especialmente quando algumas infecções não são observadas por serem subclínicas e/ou quando a exposição ou risco de infecção é heterogêneo. (46) As estimativas de EV são mais prováveis de serem válidas logo após o início da vacinação. Para avaliação da duração da proteção, várias abordagens são discutidas em outro lugar (ver Seção 3.6 Duração da proteção ()).

- **Infecção prévia:** a infecção prévia por SARS-CoV-2 pode criar viés de confusão e não confusão, e a EV pode ser diferente entre pessoas previamente infectadas em comparação com pessoas não infectadas. Se as pessoas souberem de uma infecção prévia por SARS-CoV-2, elas podem ter menos probabilidade de ser vacinadas e também menos probabilidade de contrair a doença se a infecção prévia conferir imunidade como alguns dados sugerem. (77) Isso criaria confusão e um viés para baixo que poderia levar a estimativas mais baixas ou, em casos extremos, até mesmo de estimativas negativas de EV. A documentação de infecção prévia por SARS-CoV-2, conhecida entre os participantes do estudo, pode permitir análise estratificada ou exclusão da infecção prévia na análise, como seria preferível em locais em que as normas desencorajam ou proíbem aqueles com infecção prévia conhecida de ser vacinados. Por outro lado, é improvável que a infecção prévia desconhecida, como infecção assintomática, influencie a probabilidade de uma pessoa ser vacinada. Essa infecção provavelmente ainda confere alguma proteção contra uma doença subsequente. Portanto, a infecção assintomática está associada à doença, mas não à vacinação, e não é um verdadeiro fator de confusão. No entanto, a infecção prévia desconhecida ainda pode levar a estimativas de EV com viés em estudos de coorte, nos quais a EV teria um viés tendendo a nulo, em comparação com o valor que teria se fosse avaliada apenas em indivíduos não expostos. O viés de infecção prévia desconhecida é provavelmente mínimo nos estudos de caso-controle, pois deve ocorrer em proporções semelhantes nos casos e controles. Embora a situação sorológica basal dos participantes nas avaliações de EV possa permitir análises secundárias, na maioria dos locais de PBMR não será possível obter a sorologia basal de todos os participantes nas avaliações de EV, e esse não é um requisito para a realização dessas avaliações. No entanto, a prevalência sorológica basal na população na qual a avaliação está ocorrendo, se conhecida, pode ajudar a quantificar o viés esperado nas estimativas de EV.

8 Considerações laboratoriais

Os desfechos confirmados em laboratório são mais específicos para a infecção por SARS-CoV-2 do que os desfechos baseados em sinais e sintomas clínicos, que podem se sobrepor a outras etiologias de infecção respiratória aguda (ver Seção 3.5 Desfechos confirmados em laboratório versus desfechos sindrômicos ()). Os resultados laboratoriais precisos de testes altamente sensíveis e específicos diminuem a probabilidade de classificação incorreta. Portanto, recomendamos o uso de desfechos confirmados por laboratório nas avaliações de EV.

No entanto, o uso de desfechos confirmados por laboratório em avaliações de EV para COVID-19 exige capacidade laboratorial adequada, incluindo coleta, manuseio e armazenamento de espécimes, bem como tecnologia de ensaio molecular e reagentes. Todas essas atividades exigem treinamento da equipe clínica para garantir coleta e manuseio padronizados de espécimes, bem como treinamento da equipe laboratorial para garantir processamento e exame adequados das espécimes.

Detalhes completos da coleta de espécime e testes de laboratório estão disponíveis na OMS. (78)

QUADRO 3. INFORMAÇÕES RETROSPECTIVAS SOBRE A DETECÇÃO DE RNA DO SARS-COV-2

Uma vez que um indivíduo tenha sido exposto ao vírus, o vírus pode ser detectado no trato respiratório superior (TRS) 1-3 dias antes do início dos sintomas. A concentração de SARS-CoV-2 no TRS é mais alta na época do início dos sintomas, após a qual ela diminui gradualmente. (78) A presença de RNA viral no trato respiratório inferior (TRI) e nas fezes para um subconjunto de indivíduos aumenta durante a segunda semana da doença. (79) Em alguns pacientes, o RNA viral só pode ser detectado por alguns dias, ao passo que em outros pacientes ele pode ser detectado por várias semanas, possivelmente meses, embora a detecção prolongada de RNA viral além de uma semana raramente indique a presença de vírus vivo ou infecção em andamento.

8.1 Testagem para confirmação de diagnóstico

8.1.1 Métodos laboratoriais

O teste de laboratório usado deve ser sensível e altamente específico. O teste de amplificação de ácido nucleico, como o rRT-PCR, é o teste padrão para confirmação laboratorial da infecção por SARS-CoV-2 durante a doença aguda, tendo alta sensibilidade e especificidade analítica. (80) No momento, **recomendamos o uso de rRT-PCR para testagem laboratorial de participantes em avaliações de EV.**

As orientações da OMS sobre as características de desempenho de testes são constantemente atualizadas e devem ser revisadas para garantir que os vírus SARS-CoV-2 em circulação ainda possam ser detectados pela modalidade de teste escolhida para a avaliação de EV, pois novas variantes podem diminuir a sensibilidade ou especificidade do teste. (78) As pessoas com resultados indeterminados devem ter o espécime testado novamente e, se necessário, o paciente deve ter um segundo espécime coletado. Embora outros ensaios estejam disponíveis, incluindo testes rápidos de antígenos, eles não são ideais para avaliações de EV devido a questões de menor sensibilidade e/ou especificidade no momento. Os testes com sensibilidade e especificidade imperfeitas resultam em viés na estimativa de EV, sendo que a especificidade tem maior impacto sobre a estimativa de EV. (63, 73) Idealmente, todo teste usado deve ter pelo menos $\geq 85\%$ de sensibilidade e $\geq 98\%$ de especificidade para minimizar o risco de viés de classificação incorreta. Uma sensibilidade e especificidade mais baixas diminuirão o valor estimado da EV obtido na avaliação.

No entanto, isso pode não ser prático em locais que dependem de testes rápidos. Em alguns casos, um algoritmo pode ser aplicado para diminuir a chance de classificação incorreta. Por exemplo, nos casos em que a especificidade seja muito alta, mas a sensibilidade seja inferior ao ideal, a testagem pode começar com um teste rápido, e aqueles que apresentarem teste positivo serão considerados positivos verdadeiros e não serão submetidos a testes adicionais. Aqueles que apresentarem teste negativo podem constituir um falso-negativo e devem ser submetidos a outra rodada de testes com **rRT-PCR, e os resultados do rRT-PCR** serão considerados os resultados de testagem para a classificação como caso ou não. Além disso, podem ser aplicados métodos estatísticos para corrigir uma sensibilidade e especificidade imperfeita; recomenda-se consultar um estatístico antes de iniciar uma avaliação de EV. O teste de anticorpos não deve ser usado como o método principal para classificar os participantes como casos ou controles, devido ao tempo desconhecido de infecção e resultados falso-negativos.

8.1.2 Coleta de espécime

Embora a sensibilidade analítica e a especificidade do rRT-PCR sejam altas, a sensibilidade e a especificidade clínicas podem ser bem mais baixas por diversas razões, incluindo a baixa qualidade do espécime, coleta de espécime tardia no curso da doença ou manuseio impróprio do espécime. (78) Além disso, devido à necessidade de incluir pacientes que provavelmente terão SARS-CoV-2 detectável, os desfechos confirmados por laboratório devem ser restritos aos pacientes que tiveram um espécime coletado dentro do período de dez dias desde o início da doença.

8.1.3 Tipo de espécime

O SARS-CoV-2 pode ser detectado em vários fluidos corporais e compartimentos, e o espécime ideal depende da apresentação clínica e do tempo desde o início dos sintomas. (81) No mínimo, devem ser coletados espécimes respiratórios, já que o vírus é mais frequentemente detectado em material respiratório. (78)

- Os espécimes do trato respiratório superior (TRS)** são adequados para testar infecções em estágio inicial, especialmente em casos assintomáticos ou leves. O uso de testes de swabs nasofaríngeos e orofaríngeos combinados de um indivíduo mostrou aumentar a sensibilidade para detecção de vírus respiratórios e melhorar a confiabilidade dos resultados. Alguns estudos descobriram que os swabs de nasofaringe individuais produzem um resultado mais confiável do que os swabs de orofaringe. Não são recomendados swabs nasais e saliva como espécimes diagnósticos para SARS-CoV-2 pela OMS no momento. (78)
- Aconselham-se **espécimes do trato respiratório inferior (TRI)** se coletados posteriormente no curso da doença COVID-19 ou em pacientes com uma amostra de TRS negativa e forte suspeita clínica de COVID-19. Os espécimes de TRI podem consistir em expectoração, se produzida espontaneamente (expectoração induzida não é recomendada, pois representa um risco aumentado de transmissão por aerossol) e/ou aspirado endotraqueal ou lavagem broncoalveolar em pacientes com doença respiratória mais grave, embora devam ser tomadas precauções adequadas, por se tratar de procedimentos geradores de aerossol.

Para fins de avaliação de EV, é recomendado que todas as pessoas que atendam à definição de caso de inclusão tenham um espécime de swab nasofaríngeo e/ou orofaríngeo para determinar a situação do seu caso.

8.2 Caracterização genômica

O SARS-CoV-2 desenvolveu múltiplas mutações, levando alguns vírus a serem considerados variantes de preocupação devido à maior transmissibilidade, gravidade ou potencial para escapar da imunidade induzida pela vacina. A OMS tem orientações sobre quando a caracterização genômica (por exemplo, sequenciamento) deve ser realizada como parte da vigilância de rotina. (82) A caracterização genômica no contexto

das avaliações de EV oferece uma oportunidade de contribuir para o entendimento global das variantes de preocupação, inclusive se as vacinas atuais oferecem proteção contra elas.

Se possível, todos os casos em avaliação de EV, independentemente da situação vacinal, devem ter seu espécime submetido a sequenciamento. Se um número suficiente de casos tiver suas amostras sequenciadas, pode-se determinar a EV no tocante a variantes comumente circulantes. No contexto de múltiplas variantes em circulação, o tamanho da amostra provavelmente precisará ser ampliado para estimar a EV específica da variante. Os estudos de EV avaliam rotineiramente a EV contra o tipo/subtipo de gripe separadamente e em algumas análises por clado. (7, 83) Se um país não puder realizar o sequenciamento, as amostras podem ser enviadas, juntamente com informações sobre a vacinação, a um laboratório de referência do SARS-CoV-2 para caracterização genômica. (84) Todos os dados de sequenciamento devem ser compartilhados, com metadados de vacinação relevantes, por meio de bancos de dados disponíveis publicamente. (78) É importante notar que, se o sequenciamento de todos os casos não for possível, o sequenciamento de um subconjunto de casos para documentar a composição de variantes circulantes na população permitirá que os resultados sejam interpretados no contexto das variantes predominantes em circulação.

8.3 Testagem para infecção prévia

Alguns participantes incluídos em uma avaliação de EV terão tido infecção prévia, possivelmente lhes proporcionando imunidade natural. Isso pode resultar em viés na estimativa de EV, conforme descrito anteriormente na Seção 7. Vieses em estudos de EV de vacinas contra COVID-19. Recomendamos verificar a doença ou infecção prévia com base na história. Uma precisão adicional na identificação de infecção prévia pode ser alcançada coletando-se amostras de sangue e usando-se testes sorológicos para anticorpos contra SARS-CoV-2 em estudos de coorte ou nos controles, embora isso aumente a complexidade e o custo da avaliação e possa não ser viável na maioria dos locais. O desempenho dos ensaios sorológicos varia amplamente em diferentes grupos de teste (como em pacientes com doença leve versus moderada a grave, bem como em jovens versus idosos), momento do teste e proteína viral alvo. (78) Além disso, os testes de detecção de anticorpos para SARS-CoV-2 também podem raramente apresentar reação cruzada com coronavírus comuns ou outros patógenos e, portanto, produzir resultados falso-positivos. O teste de anticorpos para fins de avaliação da história prévia de COVID-19 pode ser realizado com imunoenaios de fluxo lateral (IFL), ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou imunoenaios de quimioluminescência (CLIA). Deve-se levar cuidadosamente em consideração qual alvo de anticorpo é selecionado, pois alguns alvos, como o anticorpo contra a proteína da espícula, podem ser gerados a partir da vacinação e da doença, e os anticorpos da proteína N tendem a diminuir mais rapidamente após a infecção.

9 Considerações estatísticas

9.1 Tamanho da amostra

Como acontece com qualquer estudo epidemiológico, as avaliações de EV para COVID-19 devem ser grandes o suficiente para descartar o acaso como uma explicação para os resultados da avaliação. O tamanho da amostra necessário para estimar a EV dependerá de uma série de fatores, incluindo a proporção da população que é vacinada, a incidência do desfecho da avaliação, a EV esperada e a precisão desejada das estimativas de EV. O tamanho das amostras pode ser calculado seguindo a metodologia descrita por O'Neill. (85) As fórmulas calculam um tamanho mínimo de amostra e precisam ser aumentadas para levar em conta a não participação, a estratificação, o ajuste para modificadores de efeito e os fatores de confusão ou exclusão que podem ser identificados somente após a inclusão. Observa-se que a EV deve ser calculada para cada esquema de vacina separadamente (por exemplo, primeira dose do produto A, segunda dose do produto A é um esquema, ao passo que primeira dose do produto A, segunda dose do produto B é um esquema diferente). Portanto, caso se espere que os participantes da avaliação sejam vacinados com uma mescla de produtos de vacina, o tamanho da amostra precisará ser aumentado para garantir que um número suficiente de pessoas seja incluído com base na cobertura populacional de cada esquema. Para os cálculos a seguir, selecionamos uma precisão de $\pm 10\%$, mas isso pode ser ajustado com base nas necessidades e recursos locais. Embora um intervalo de precisão mais amplo resulte em um tamanho exigido de amostra menor, isso também resultará em menos certeza na interpretação da estimativa de EV e tornará mais difíceis as análises secundárias que utilizem um subconjunto da amostra.

9.1.1 Estudo de coorte

Para um estudo de coorte, uma das fórmulas (85) para calcular o tamanho mínimo da amostra é:

$$N = (z/d)^2 (1/TANV) ((1 - TANV)/TANV) + (1 - TANV)/TANV \\ = (z/d)^2 ((1 + 1/\psi)/TANV - 2)$$

Onde z denota o ponto percentual $(1-\alpha)$ da distribuição normal padronizada (que normalmente se baseia em um $\alpha = 0,05$ e, portanto, $z = 1,96$); TANV denota a taxa de ataque presumida no grupo não vacinado, $\psi = 1-EV$, em que EV denota a efetividade prevista da vacina; e d é determinado resolvendo-se a equação $W(\hat{\beta}, \hat{d}) = \exp(\hat{\beta})(\exp(\hat{d}) - (\exp(-\hat{d})))$ where $\hat{d}=z\hat{\sigma}$ em que $W(\hat{\beta}, \hat{d})$ denota a largura do intervalo de confiança (IC), ou seja, a diferença entre os limites superior e inferior.

A Tabela 4 fornece o número mínimo de pessoas a serem incluídas em um estudo de coorte para se detectar a EV especificada no tocante aos desfechos da doença COVID-19, presumindo diferentes taxas de ataque nos não vacinados e uma precisão de $\pm 10\%$, com taxa de erro tipo 1 (α) de 0,05. Para se alcançar precisão maior do que $\pm 10\%$ há a necessidade de um grande tamanho de amostra em um estudo de coorte, sendo improvável que isso seja viável; um tempo de acompanhamento mais longo pode reduzir o tamanho exigido da amostra. Além disso, à medida que a taxa de ataque entre os não vacinados aumenta (ou seja, alta transmissão na comunidade), o tamanho necessário da amostra diminui. Se a vacina for altamente eficaz e a cobertura for alta, a taxa de ataque pode diminuir entre os vacinados e não vacinados devido à proteção de rebanho, exigindo amostras maiores do que quando a cobertura é menor e há mais transmissão.

Tabela 4. Número mínimo de pessoas a serem incluídas em um estudo de coorte para se detectar a EV especificada, presumindo uma taxa de ataque diferente nos não vacinados e uma precisão de $\pm 10\%$, com uma taxa de erro tipo 1 de 0,05

Efetividade da vacina	Taxa de ataque não vacinados		
	1%	2%	5%
50%	28.998	14.402	5.644
60%	21.830	10.852	4.266
70%	15.454	7.691	3.034
80%	9.921	4.944	1.958
90%	5.430	2.710	1.079

9.1.2 Desenho de estudo caso-control e teste negativo

Para um desenho de estudo caso-control ou teste negativo, a fórmula (85) para calcular o tamanho mínimo da amostra de casos (N1) é:

$$N1 = (z/d)^2[1/A(1-A)+1/CP_2(1-P_2)]$$

Em que C é a razão de controles para casos (por exemplo: C = 2 denotando 2 controles para cada caso); P2 denota a prevalência da exposição à vacina no grupo controle (ou seja, a cobertura vacinal na população em estudo); $A = P2(1 - EV)/[1-P2(EV)]$ em que EV denota a efetividade prevista da vacina; z denota o (1- α) ponto de percentagem da distribuição normal padronizada (normalmente isso se baseia em um $\alpha = 0,05$ e assim $z = 1,96$); e d é determinado pela resolução da equação $W(\hat{\beta}, \hat{d}) = \exp(\hat{\beta})(\exp(\hat{d}) - \exp(-\hat{d}))$ where $\hat{d} = z\hat{\sigma}$ em que $W(\hat{\beta}, d)$ denota a largura de IC, ou seja, a diferença entre o limite superior e o inferior. O número de controles necessários é então calculado como C*N1.

Anexo 2: O tamanho da amostra () fornece o número mínimo de pessoas a serem incluídas em um estudo de desenho de caso-control ou teste negativo para detectar a EV especificada, presumindo diferentes coberturas de vacina que variam de 20%-90%, com 1-4 controles por caso e uma precisão de $\pm 5\%$ e $\pm 10\%$, com uma taxa de erro tipo 1 de 0,05. A Tabela 5 é uma breve sinopse para destacar os tamanhos de amostra necessários. Deve-se notar que, na maioria das vezes, uma EV mais alta resulta em tamanhos de amostras menores, assim como uma cobertura maior no grupo de controle. No entanto, o tamanho da amostra aumenta novamente quando a cobertura é maior que 75%.

Tabela 5. Número mínimo de casos e controles a serem detectados para uma EV especificada, cobertura vacinal estimada na população sob avaliação, com 1-3 controles por caso, precisão de $\pm 10\%$ e taxa de erro tipo 1 de 0,05

Efetividade da vacina	Cobertura vacinal na população em estudo	1:1 casos para controles		1:2 casos para controles		1:3 casos para controles	
		N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles
50%	30%	1.133	1.133	902	1.804	825	2.475
	50%	828	828	633	1.266	568	1.704
	70%	855	855	624	1.248	546	1.638
	90%	1.736	1.736	1195	2.390	1.015	3.045
70%	30%	526	526	441	882	412	1.236
	50%	346	346	274	548	250	750
	70%	319	319	234	468	205	615
	90%	580	580	381	762	315	945
90%	30%	150	150	138	276	134	402
	50%	80	80	70	140	67	201
	70%	56	56	45	90	41	123
	90%	75	75	48	96	39	117

Para cada caso, um a quatro sujeitos controle puderam ser identificados. A inclusão de mais de quatro controles por caso não aumenta substancialmente o poder. O aumento do número de controles por caso ajuda a aumentar a eficiência, diminuindo assim o número de casos que precisam ser identificados, e pode ser útil em locais em que a incidência de COVID-19 é baixa ou em locais sentinela menores que podem não ser capazes de registrar casos suficientes. Em muitos locais, em que o número de casos COVID-19 é grande, provavelmente será mais eficiente aumentar o número de casos registrados em vez do número de controles por caso.

Para estudos de caso-control, o método de cálculo do tamanho da amostra proposto aqui se refere a desenhos não correspondentes. O tamanho da amostra necessário para desenhos de caso-control combi-

nados exige metodologia que leve em consideração os fatores de correspondência e está além do escopo deste documento. (85)

9.2 Correspondência

A seleção de controles com características particulares semelhantes às dos casos nos estudos caso-controle, ou a seleção de indivíduos não expostos e expostos semelhantes nos estudos de coorte é denominada “correspondência”. O objetivo da correspondência em estudos de coorte é diminuir com eficiência os efeitos de confusão de vários fatores, particularmente aqueles que são difíceis de ajustar na análise ou fatores que possam ser tratados de forma mais eficiente pelo desenho do estudo. Em estudos de caso-controle, a correspondência pode ser realizada para reduzir a variância e melhorar a precisão, mas criará viés, a menos que a correspondência seja considerada na análise. (86, 87) A correspondência apresenta desafios com a perda de flexibilidade na inclusão e a possibilidade de introdução de viés e imprecisão devido à sobreposição. A correspondência de idade para melhorar a eficiência pode ser levada em consideração, dependendo do contexto do estudo e dos grupos-alvo de vacina recomendados, pois é provável que a EV entre certas faixas etárias seja de interesse de saúde pública. Isso pode ser alcançado por correspondência de frequência, possivelmente em faixas etárias de 10 anos, se houver casos e não casos/controles suficientes em cada faixa etária. Seria ideal poder comparar outros fatores de risco da COVID-19, mas isso é difícil de realizar na prática, dada a incapacidade de quantificar facilmente esses fatores de risco. Se houver avaliações realizadas em vários locais, sugere-se a correspondência de frequência no local de inclusão (ou vizinhança) para ajudar a explicar as diferenças entre as populações nos diferentes locais, como fatores sociodemográficos que podem estar associados à vacina e à situação da doença. Para TND e estudos de caso-controle, os participantes devem ser pareados por tempo de inclusão (ou isso deve ser ajustado na análise), pois a epidemiologia do SARS-CoV-2 está mudando constantemente, assim como as variantes circulantes e os controles devem ser selecionados em um período de tempo semelhante ao dos casos.

9.3 Coleta, gerenciamento e análise de dados

9.3.1 Coleta e gerenciamento de dados

Os dados devem ser coletados para caracterizar o local do estudo, incluindo a incidência de COVID-19 no momento do estudo, vacinas em uso, datas de introdução e tempo de implementação em grupos-alvo, medidas de INF em vigor e variantes circulantes comuns de SARS-CoV-2. Os dados em nível individual devem ser coletados por meio de entrevistas com os participantes usando questionário de estudo, revisão de prontuário, análise de prontuário laboratorial e análise de histórico de vacinas. Um histórico de vacinação preciso e detalhado, incluindo o produto vacinal administrado e as datas de vacinação, é crítico e deve ser obtido idealmente a partir de registros escritos (ver Seção 4. Análise do histórico de vacinação contra a COVID-19 ()). Os formulários de coleta de dados não devem incluir informação identificável (por exemplo, nome), mas, em vez disso, usar identificadores exclusivos. Um formulário separado deve ser mantido vinculando os identificadores aos nomes dos participantes, devendo ser mantida a confidencialidade. A coleta de dados deve cumprir os requisitos locais de proteção de dados. Os dados de cada local de avaliação devem ser inseridos no banco de dados e revisados para ver se estão completos e se há quaisquer erros de lançamento de dados. O banco de dados deve passar por um processo de controle de qualidade.

9.3.2 Caracterizar os participantes

Várias análises descritivas são úteis para caracterizar os participantes. Os gráficos da contagem de casos ao longo do tempo são informativos para a compreensão da epidemia de COVID-19 na população-alvo. Esses gráficos podem ajudar a avaliar se o tempo de calendário é um fator de confusão em potencial, es-

pecialmente se estiver associado a gráficos de aceitação da vacina ao longo do tempo. Os fluxogramas do processo de inclusão podem ser usados para identificar possíveis fontes de viés, como altas taxas de recusa em participar da avaliação.

Para a análise de EV primária, participantes totalmente vacinados devem ser comparados com indivíduos não vacinados. Além disso, as pessoas com infecção prévia devem ser incluídas na análise primária em locais em que a vacinação é dada a todos os indivíduos em grupos-alvo, independentemente da situação de infecção prévia. Em locais em que a infecção prévia resulta em exclusão da vacinação, a análise primária também deve ser limitada àqueles sem infecção prévia conhecida.

Utiliza-se estatística descritiva bivariada para avaliar a distribuição das covariáveis entre os participantes. Isso é particularmente útil para comparar as distribuições de covariáveis entre indivíduos vacinados e não vacinados e entre casos de COVID-19 e não casos/controles. Essas comparações bivariadas ajudam a determinar as variáveis que podem ser incluídas como possíveis confundidores nas estimativas de EV ajustada ou as variáveis pelas quais estratificar as análises. As distribuições bivariadas também são úteis para comparar os participantes de sua avaliação com os participantes de outras avaliações de EV para COVID-19, pois as diferenças nas populações de avaliação podem contribuir para diferentes estimativas de EV.

9.3.3 Abordagens analíticas para estimar taxa bruta/razão de chances

Em estudos de coorte, razões de taxas não ajustadas (ou brutas) podem ser obtidas a partir da razão de taxas de incidência de desfechos de COVID-19 entre indivíduos vacinados e não vacinados. As razões de taxas de incidência não ajustadas podem ser calculadas usando tabelas 2x2 ou modelos de regressão (por exemplo, Poisson, riscos proporcionais de Cox). Em estudos de caso-controle e TND, as estimativas de razão de chances não ajustadas podem ser obtidas a partir da razão de chances de exposição (ou seja, vacinação) entre os controles em comparação com os casos. Se a correspondência foi realizada, ela deve ser levada em consideração na análise.

9.3.4 Avaliação e ajuste para variáveis de confusão

No planejamento das análises, os investigadores devem determinar quais covariáveis medidas estão agindo como fatores de confusão (ver Seção 5. Medição de covariáveis ()), identificando variáveis que estejam associadas tanto à vacinação quanto à COVID-19. Para isso, o método mais apropriado para a seleção final de possíveis fatores de confusão a serem incluídos nos modelos estatísticos é a abordagem de “mudança na estimativa”. (88, 89) Na abordagem de mudança na estimativa, a EV não ajustada é estimada usando um modelo estatístico apropriado. A EV é então estimada ajustando-a para uma única covariável. Se a EV ajustada diferir da EV não ajustada em mais do que uma porcentagem predeterminada, a covariável é considerada um fator de confusão e será incluída nos modelos finais. Um limite comum é incluir covariáveis cujo ajuste muda a razão de chances bruta/razão de taxas em 10% ou mais, porém o limite fica a critério dos investigadores.

9.3.5 Tempo desde a vacinação

As avaliações de EV para COVID-19 diferem das avaliações de EV contra gripe porque se espera que as pessoas inicialmente não vacinadas possam logo ser vacinadas dentro de um grupo-alvo devido ao rápido lançamento de vacinas. Além disso, ao contrário da vacina contra gripe que geralmente é administrada antes da temporada de gripe, as vacinas COVID-19 podem ser administradas durante períodos de alta incidência. Portanto, algumas pessoas provavelmente serão infectadas logo após a vacinação e, por isso, será especialmente importante definir o tempo após a vacinação em que uma pessoa seria considerada imunologicamente protegida. Além disso, é possível que algumas pessoas que apresentam reações sistêmicas à vacinação se apresentem para o teste da COVID-19 nos dias após a vacinação, o que levaria a um viés na estimativa da EV, principalmente no TND.

Assim, para a análise primária de EV, uma abordagem conservadora deve ser adotada, considerando-se uma pessoa como protegida da vacinação a partir de 14 dias após a data da primeira dose da vacina e, se aplicável, de 7 a 14 dias após a data da segunda dose. No entanto, embora 14 dias para a primeira dose e 7-14 dias para a segunda dose sejam os períodos usados nos ensaios clínicos das vacinas contra a COVID-19 até o momento, sendo usados com mais frequência para outras vacinas, o número de dias pós-vacinação para uso na análise primária deve ser determinado pelo produto específico que está sendo avaliado. (90) Para estudos de coorte, isso seria 14 dias após a vacinação e para estudos de caso-controle e TND, seria 14 dias antes do início da doença (para os casos em um estudo de caso-controle tradicional, e para casos e controles em um estudo TND), ou data de hospitalização (para controles hospitalizados em um estudo de caso-controle tradicional). Embora o limite de 14 dias para se considerar uma pessoa protegida da vacinação possa reduzir a precisão ao excluir um certo número de casos (e controles vacinados), ele otimizará a validade da estimativa de EV. Recomendamos a realização de análises secundárias que usam intervalos de tempo mais curtos após a vacinação ao considerar as pessoas vacinadas (por exemplo, 7 dias, 10 dias); análises adicionais podem ser feitas para intervalos distintos de dias no período de 14 dias após a vacinação para avaliar o início da EV (por exemplo, 7-13 dias). No entanto, recomendamos que os investigadores não considerem uma pessoa como não vacinada nos poucos dias após a vacinação, pois o número exato de dias para começar a obter proteção não é conhecido. Isso minimizará o viés de classificação incorreta de exposição (ver Seção 7. Vieses nos estudos de EV das vacinas contra a COVID-19 ()).

9.3.6 Análise final da EV

A análise de regressão multivariada permite o ajuste para variáveis de confusão. Depois de identificar possíveis fatores de confusão, as estimativas finais de EV podem ser calculadas usando a razão de chances ajustada (ORa) ou a razão de taxas ajustada (RRa) para vacinação usando a seguinte fórmula: $EV = (1 - (ORa \text{ ou } RRa)) \times 100\%$. A modelagem de regressão também pode quantificar e medir a precisão de qualquer modificação de efeito, em que a EV difere por subgrupo. Se houver modificação de efeito, devem ser relatados EV e ICs para cada subgrupo separadamente. A EV deve ser calculada separadamente para cada esquema de vacina e para cada produto. No momento, não há recomendação da OMS para apoiar a mescla de tipos de vacinas para a primeira e a segunda doses, embora a EV para esquemas de vacinas mistos seja de interesse e deva ser avaliado se isso tiver ocorrido na população do estudo e se o tamanho da amostra permitir. Como acontece com qualquer análise, a adequação dos métodos estatísticos deve ser revisada com um estatístico no que diz respeito aos diagnósticos do modelo e verificações de validade (por exemplo, qualidade do ajuste, identificação de pessoas fora da curva e avaliação de colinearidade múltipla).

9.3.7 Análises adicionais

Para a análise de EV primária, os participantes totalmente vacinados devem ser comparados com indivíduos não vacinados. Para uma análise secundária, os indivíduos parcialmente vacinados podem ser comparados com indivíduos não vacinados para determinar se a vacinação parcial é efetiva. É importante realizar análises estratificadas, baseadas em subgrupos e modificadores de efeito, bem como em variantes virais comuns em circulação, se o tamanho da amostra for suficiente para permitir uma precisão aceitável. Outra análise secundária de importância em áreas com documentação incompleta da situação vacinal seria a aceitação de relatos verbais além dos relatórios documentados de vacinação. Por último, uma análise secundária pode ser feita excluindo pessoas com história de COVID-19 prévia, possivelmente estratificada por infecção prévia confirmada em laboratório e clinicamente diagnosticada, e/ou pelo tempo desde a infecção prévia se o tamanho da amostra for grande o suficiente.

Além disso, uma análise de sensibilidade deve ser cogitada para algumas variáveis-chave a fim de avaliar a robustez da estimativa de EV. Muito ainda se desconhece sobre a COVID-19, e uma análise de sensibilidade permite o entendimento do impacto de várias opções de inclusão/exclusão no cálculo final da EV. Exemplos de possíveis análises de sensibilidade incluem:

- Uma análise de sensibilidade importante em áreas com documentação incompleta da situação vacinal seria aceitar relatos verbais, além dos relatórios documentados de vacinação, e comparar isso com uma

análise em que todos com relato verbal sejam considerados não vacinados ou vacinados para se avaliar como os extremos de classificação incorreta de exposição impactariam a EV.

- Uma análise de sensibilidade com relação ao momento do teste em relação ao início dos sintomas. Como os casos mais avançados em seu curso clínico podem ser menos prováveis de serem positivos para SARS-CoV-2, a EV pode ser avaliada entre aqueles que testam cedo, bem como aqueles que testam mais tarde em relação ao curso da doença para ver o impacto desses testes potencialmente falsos negativos. (81)

Se um número suficiente de casos recorrentes for identificado como parte da avaliação de EV, então os investigadores podem cogitar a realização de uma análise dos fatores de risco de recorrência. No entanto, a maioria das avaliações de EV não será fornecida ou projetada para avaliar adequadamente os fatores de risco para infecções recorrentes.

9.3.8 Interpretação e extrapolação dos resultados das avaliações de EV

A eficácia das vacinações contra a COVID-19 terá sido estabelecida por um número limitado de ensaios clínicos de pré-autorização; os resultados de qualquer avaliação de EV devem, portanto, ser interpretados à luz dos ensaios de pré-autorização. Se a EV for diferente da esperada, é particularmente importante que sejam realizadas investigações adicionais (Quadro 4), incluindo um exame do manejo da vacina e das técnicas de administração da vacina. Os resultados podem então ser usados para aplicar ações corretivas, se necessário. (65) A implementação da avaliação e dos métodos de análise também deve ser examinada para garantir que as definições de caso foram aplicadas de forma consistente, que a verificação do caso foi apropriada, que a situação vacinal foi determinada de forma adequada, que fatores de confusão conhecidos foram controlados e que não ocorreram vieses identificáveis.

Achados inesperados devem ser acompanhados por uma avaliação programática e epidemiológica detalhada. É importante observar que uma EV menor do que a esperada, ou mesmo negativa, não deve ser imediatamente interpretada como evidência de doença potencializada associada à vacina (VAED); devem primeiro ser levadas em conta causas mais comuns, como viés, diferenças populacionais ou declínio da proteção. Além disso, a confirmação de VAED provavelmente necessitaria de mais investigações, incluindo avaliações de biomarcadores. (91)

QUADRO 4. POSSÍVEIS RAZÕES PARA ESTIMATIVAS DE EV DIFERENTES DOS RESULTADOS DE EFETIVIDADE DE VACINA

Estimativa de EV válida	Estimativa de EV não válida
<ul style="list-style-type: none"> ● A população em estudo tem diferentes EV por razões epidemiológicas ou biológicas ● Manuseio incorreto de vacinas ● Erro sistemático na administração da vacina ● Problemas com lote da vacina ● Declínio da imunidade, resultando em menor EV ● Um desfecho ou cronograma diferente está sendo avaliado a partir do ensaio clínico ● Vacina menos eficaz devido a mutações do vírus SARS-CoV-2 ● Contribuição de VAED (desfecho de doença especialmente grave) ● Prevalência de infecção prévia na população diferente daquela do estudo de eficácia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Erro na implementação (por exemplo, inclusão de pessoas que não atendem à definição de caso, coleta/manuseio insuficiente de amostras) ● Viés ● Confundidores não medidos ou controlados de forma incompleta. Achado ao acaso; mais provavelmente com um tamanho de amostra pequeno

9.3.9 Agrupamento dos dados de múltiplas avaliações de EV

Conforme observado anteriormente, é necessário um tamanho de amostra robusto para estimar a EV, o que pode limitar a avaliação de EV em subgrupos importantes. Uma abordagem para permitir estimativas estratificadas por subgrupos é reunir dados de avaliações separadas de EV. Isso pode ser feito por meio da meta-análise de estimativas de EV relatadas ou por meio do agrupamento de dados dos participantes em nível individual. Em qualquer um dos casos, o agrupamento de dados apresenta vários desafios que devem ser levados em consideração. As avaliações agrupadas precisam medir o mesmo desfecho, para o mesmo produto de vacina, no mesmo tipo de local de captura de casos (por exemplo, hospital vs. clínica ambulatorial). As avaliações agrupadas devem ser suficientemente semelhantes em termos de definições de casos, critérios de exclusão e definições de situação vacinal. As avaliações agrupadas devem ter dados semelhantes disponíveis nas principais covariáveis para inclusão nos modelos de EV ajustados. Talvez o mais importante, os locais de avaliação devem ser semelhantes o suficiente para que os resultados agrupados possam ser generalizados. Isso significa que as populações sob avaliação devem ter acesso comparável à vacinação e a cuidados de saúde para a doença COVID-19. Por esses motivos, alertamos contra o agrupamento de dados de populações heterogêneas com relação ao seguinte: programas ou políticas de vacinas, sistemas de saúde ou comportamentos de busca de cuidados ou risco de infecção em geral. Isso se aplicaria ao agrupamento de dados de populações especiais, como aquelas em prisões ou lares de idosos, com os de populações residentes na comunidade em geral. Se forem tentadas análises agrupadas, a heterogeneidade qualitativa e estatística entre as populações deve ser avaliada, e os melhores métodos para meta-análise ou agrupamento de dados devem ser determinados em consulta com estatísticos. (92-94) Pode ser realizado um agrupamento de dados em nível individual de estudos em vários locais ou em vários países se o mesmo protocolo for usado a priori, como foi feito em avaliações de vários países de EV da gripe, mas ainda há a necessidade de levar em consideração a heterogeneidade. (95, 96)

10 Plataformas para a realização de avaliações de EV para COVID-19

Uma abordagem potencialmente eficiente para realizar avaliações para a COVID-19 é criar uma avaliação em uma plataforma de vigilância existente usada para outro propósito. No entanto, vários fatores precisam ser levados em consideração ao se decidir se uma plataforma existente pode ser aproveitada para realizar uma avaliação de EV para COVID-19.

Alguns fatores devem ser levados em conta ao se decidir se uma plataforma existente pode ser usada. Entre eles:

- A capacidade de atingir o objetivo de avaliação usando a plataforma existente (por exemplo, ela captura os desfechos de interesse?).
- O alinhamento da definição de caso suspeito de COVID-19 com a definição de caso usada pela plataforma existente, incluindo critérios de inclusão e exclusão.
- A população em estudo pela plataforma existente é elegível para vacinação.
- A capacidade de recrutar o tamanho da amostra-alvo.
- As modificações nos formulários de investigação de caso que precisam ser feitas para garantir que sejam coletados o histórico de vacinação contra COVID-19, possíveis fatores de confusão para COVID-19 e fatores de risco para COVID-19.
- Os espécimes coletados atualmente e a facilidade de adicionar a coleta apropriada de espécimes para COVID-19 à plataforma.
- A capacidade de realizar testes COVID-19 de alta qualidade usando a capacidade laboratorial existente.
- Os recursos adicionais que são necessários para criar uma avaliação de EV para COVID-19 na plataforma existente (por exemplo, coleta de documentação de vacinação).

Algumas das plataformas a seguir já estão em vigor nos países e podem ser modificadas para realizar uma avaliação de EV.

- Vigilância SARI:** a vigilância SARI é geralmente realizada para identificar cepas de gripe circulantes e para realizar avaliações de EV de gripe. A definição de caso de SARI recomendada pela OMS é uma pessoa hospitalizada com infecção respiratória aguda, com história de febre ou febre medida $\geq 38^{\circ}$ C e tosse com início nos últimos dez dias. (39) É usada para identificar casos suspeitos para inclusão e pode ser usada sem modificação, visto que pode capturar casos COVID-19, mas não é tão específica a ponto de excluir pessoas sem COVID-19, tornando-a passível de estudos TND. É importante ressaltar que a definição de caso de SARI inclui febre, e nem todos os pacientes com COVID-19 apresentam febre, portanto, alguns casos podem ser perdidos, o que pode introduzir um viés, se os sintomas de COVID-19 forem modificados pela vacinação. Além disso, o mesmo espécime, geralmente um swab nasofaríngeo, é usado para testar a gripe e a COVID-19. A plataforma SARI é mais adequada para entender a EV para desfechos graves, uma vez que todos os pacientes são hospitalizados. Exemplos de redes SARI incluem o Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe (GISRS); Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe - influenza (REEVLAC-i); Gripe - Rede de Monitoramento da Eficácia da Vacina na Europa (I-MOEV); e a Rede Global de Vigilância Hospitalar da Gripe. (97-100).

- **Vigilância ILI:** a vigilância de ILI é realizada por razões semelhantes à vigilância de SARI, mas geralmente captura pacientes em unidades ambulatoriais. Portanto, a plataforma de ILI é mais adequada para entender a EV para doença não grave, embora a ressalva seja que uma proporção desconhecida de casos de ILI pode evoluir para hospitalização/doença grave. Um caso de ILI é definido como uma pessoa com infecção respiratória aguda com febre medida $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tosse, com início nos últimos dez dias. (39) Tal como acontece com a definição de SARI, a definição de ILI também inclui febre, portanto, não abrange todos os casos de COVID-19. Algumas redes de atenção primária, como I-MOEV, já participam da vigilância de ILI e poderiam ser adaptadas para realizar avaliações de EV para COVID-19. (97)
- **Vigilância sentinela de pacientes internados para outras doenças:** alguns países têm vigilância em local sentinela de pacientes internados para identificar surtos, para entender a carga de doenças de patógenos conhecidos e/ou para identificar novos patógenos. Exemplos de vigilância em local sentinela incluem aqueles para doença febril aguda, pneumonia/infecção TRI, doença bacteriana invasiva e gastroenterite aguda. As plataformas de vigilância sentinela existentes podem oferecer uma equipe de campo familiarizada com a inclusão que segue uma definição de caso padrão, coleta de espécimes e acesso a laboratórios clínicos confiáveis. No entanto, ao contrário das plataformas SARI e ILI, os espécimes do TRS podem não ser coletados como parte das plataformas de vigilância sentinela e isso, portanto, exigiria coleta adicional de espécimes. Além disso, as definições de caso para outras doenças alvo da vigilância sentinela são improváveis de capturar um número suficiente de casos COVID-19 e, se não forem modificadas, podem capturar apresentações clínicas atípicas (por exemplo, diarreia, febre sem sintomas respiratórios), o que pode levar a viés nas estimativas de EV.
- **Vigilância ou coortes de profissionais de saúde:** em alguns países, a vigilância ou os estudos de coorte de profissionais de saúde estão sendo realizados para identificar fatores de risco para infecção, determinar prevalência sorológica em série ou como parte de uma estratégia institucional de prevenção e controle de infecção. Essa vigilância entre profissionais de saúde pode ser acessível a estudos de EV, particularmente nos desenhos de coorte. Como parte da Unity Studies, a OMS desenvolveu um estudo de coorte de profissionais de saúde que pode ser modificado para realizar estudos de EV. (101)
- **Estudos de eventos adversos da COVID-19 pós-imunização (EAPV):** os estudos de EAPV podem ser aproveitados para avaliar a duração da imunidade e, em alguns casos, estimar a EV. A vantagem de usar uma plataforma EAPV é que já serão coletadas informações detalhadas sobre o histórico de vacinação. Além disso, para a maioria dos estudos de EAPV da COVID-19, a doença COVID-19 grave provavelmente será um desfecho de interesse devido à preocupação com a VAED. Em locais onde uma coorte apenas de pessoas vacinadas é seguida [monitoramento de evento de coorte (CEM)], pode-se acompanhar a coorte para determinar se e quando as pessoas desenvolvem a doença COVID-19 após a vacinação, e uma análise pode ser feita para entender a duração da proteção da vacina. (102) No entanto, para avaliar a EV para COVID-19, um grupo de comparação de pessoas não vacinadas precisaria ser adicionado às plataformas CEM EAPV. Além disso, a maioria dos estudos CEM EAPV termina após três meses, e uma duração mais longa (pelo menos 1 ano) de acompanhamento seria valiosa para compreender a duração da proteção.
- **Bancos de dados administrativos:** em alguns locais, prontuários detalhados ou bancos de dados administrativos que documentam os desfechos da doença e o histórico de vacinação podem existir ou podem ser criados por meio de vinculação de registros. Pode estar disponível um único banco de dados abrangente para participantes em organizações de assistência médica gerenciada ou grandes hospitais, tornando eficiente a extração de variáveis-chave, tanto para os casos COVID-19 quanto para um conjunto de controles. Em outros locais, bancos de dados separados podem ser vinculados por número de identificação do paciente para extrair todas as variáveis necessárias. No entanto, é improvável que tais bancos de dados abrangentes existam na maioria dos PBMR. Ao avaliar esses bancos de dados, é importante entender os algoritmos de teste em potencial e a sensibilidade/especificidade de cada variável. Cada banco de dados precisa ser avaliado para garantir a qualidade.

- **Surto:** surtos de COVID-19 podem servir como contexto para a realização eficiente de avaliações de EV. Surtos em populações bem definidas, como instituições de longa permanência, quartéis militares, prisões, hospitais ou escolas, oferecem locais ideais. A eficiência estatística é maior quando uma proporção da população do surto, aproximadamente 30%-70%, foi vacinada pelo menos 2 semanas antes do início do surto como parte da aplicação de vacinas de rotina. Outras características do surto que otimizam as avaliações de EV são instituir a testagem para COVID-19 de todas as pessoas durante o período do surto, ou pelo menos todas as pessoas sintomáticas, bem como casos suficientes para ter boa precisão em torno da estimativa de EV (por exemplo, > 30 casos). Tanto os estudos de coorte quanto os de caso-controle podem ser realizados em locais de surto. Conforme mencionado, o método de triagem também pode ser aplicável, uma vez que a cobertura vacinal entre os casos e toda a população do surto provavelmente será conhecida; o método de triagem pode ser particularmente útil para antever o número esperado de casos vacinados. (65) Além disso, se ocorrerem surtos em vários estabelecimentos, alguns dos quais foram vacinados e outros não, pode ser realizada a comparação do tamanho, da duração e da gravidade do surto para avaliar o impacto da vacina sobre os surtos. É importante notar que a vacinação contra a COVID-19 como medida de resposta a um surto não está sendo amplamente recomendada no momento devido ao lapso de tempo para se alcançar a imunidade da população. As avaliações de EV em locais de surto são suscetíveis aos mesmos vieses de todas as avaliações de EV, incluindo alguns adicionais, como a implementação de medidas não farmacêuticas e farmacêuticas (por exemplo, anticorpos monoclonais) como parte da resposta ao surto.

11 Proteção de dados sensíveis e consentimento informado

As vacinas COVID-19 introduzidas nos países devem ter sido autorizadas pelas autoridades regulatórias nacionais como seguras para uso de rotina. Os participantes dos estudos de EV não devem ter sido randomizados para receber a vacina e, provavelmente, serão identificados por meio de testes clínicos de rotina e/ou vigilância de saúde pública. Além disso, a demonstração de EV para COVID-19, por meio de estudos nos grupos-alvo para vacinação, fornecerá informações essenciais aos Ministérios da Saúde para avaliar os benefícios de saúde e de saúde pública do programa de vacinação, além de orientar futuras decisões políticas. Por essas razões, em alguns países, as avaliações de EV podem ser consideradas avaliação e/ou vigilância de programas de saúde pública e receber determinação não relacionada a pesquisa. Em muitos países, essa determinação é feita por meio de uma revisão rápida do protocolo por um comitê de revisão ética (ERC). O ERC pode determinar a isenção do protocolo como não pesquisa e, portanto, não exigir consentimento informado, ou pode exigir revisão ética completa e aprovação. Neste último caso, o ERC pode determinar que seja necessário um consentimento informado verbal ou por escrito dos participantes. Podem ser necessários procedimentos de consentimento específicos para pacientes inconscientes ou gravemente enfermos que forem incapazes de dar consentimento por escrito por sua própria vontade (por exemplo, consentimento testemunhado oral, consentimento de parentes próximos). O consentimento informado deve descrever os riscos e benefícios da participação no idioma local. Os riscos para os participantes podem ser considerados aqueles incorridos pela coleta adicional de espécimes (além daquelas feitas para cuidados clínicos de rotina), ou se quaisquer perguntas no questionário forem consideradas de natureza sensível. Os benefícios para os participantes podem ser o acesso às vacinas COVID-19, caso ainda não tenham sido vacinados. A natureza voluntária da participação e a capacidade de retirar o consentimento sem medo de represálias devem ser claramente declaradas. Se o consentimento for necessário, os pais devem ser solicitados a providenciá-lo para seus filhos, complementado pelo consentimento da criança (dependendo da idade). Os modelos de consentimento informado estão disponíveis no site da OMS. (103) Independentemente da determinação do ERC, todos os dados devem ser protegidos e a confidencialidade dos participantes deve ser garantida.

12 Relatório de resultados

A OMS incentiva que haja relatórios consistentes e padronizados dos resultados das avaliações de EV para COVID-19 por vários motivos. Como acontece com todos os estudos observacionais, os relatórios das avaliações de EV para COVID-19 devem incluir detalhes suficientes sobre os participantes do estudo, da coleta de dados e das análises para permitir que os leitores julguem a validade do estudo. A ausência de relatórios completos dos principais elementos do estudo de EV e a heterogeneidade nos relatórios criarão limitações na capacidade de comparar estudos feitos em diferentes locais. Sem relatórios consistentes, será difícil analisar as análises agrupadas ou meta-análises que aumentem o poder da avaliação da EV, conforme foi observado nas avaliações de EV para gripe. (104, 105) Por fim, à medida que os estudos de EV das vacinas COVID-19 começarem a ficar disponíveis, o fato de haver um formato padronizado para relatórios facilitará a interpretação para os diversos públicos que estarão interessados nesses estudos.

As diretrizes de consenso para Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE) foram criadas para auxiliar os autores a garantir uma apresentação de alta qualidade dos estudos observacionais. (106) As diretrizes STROBE consistem em um conjunto mínimo de elementos de relatório para estudos observacionais, normalmente compilados em uma lista de verificação que os autores devem preencher antes de enviar um manuscrito relevante para um periódico. Isso inclui descrições do local, datas de inclusão e acompanhamento, definições de caso, medição de exposição, tamanhos de amostra, pacientes incluídos/excluídos e características principais dos participantes do estudo. As diretrizes STROBE fornecem um ponto de partida para os relatórios de EV para COVID-19. No entanto, devido a características específicas dos estudos de EV, aspectos singulares da epidemiologia e vacinas da COVID-19 são recomendados elementos de dados adicionais para estudos de EV específicos da COVID-19 que se expandem na lista de verificação STROBE. Recomendamos que sejam relatados elementos adicionais, conforme descrito no Anexo 4: Relatórios (). Foram recomendados relatórios padronizados de estudos observacionais de estudos de EV contra a gripe, bem como outras vacinas, adaptando as recomendações STROBE, pelo Comitê Consultivo de Pesquisa de Implementação Relacionada a Vacinas e Imunizações (IVIR-AC) (107). Já foram feitas essas adaptações das diretrizes STROBE para categorias específicas de estudos observacionais. (108) Embora muitas revistas biomédicas tenham limites de contagem de palavras que podem restringir o relato de todos esses elementos, a maioria permite suplementos on-line que podem acomodar os elementos de dados adicionais. Embora não faça parte das diretrizes STROBE, a OMS incentiva o compartilhamento de bancos de dados de avaliação de EV para COVID-19 em repositórios de dados disponíveis ao público, para incentivar a transparência e facilitar o agrupamento de resultados. (109)

Referências

1. Painel da doença causada pelo coronavírus (COVID-19) da OMS Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://covid19.who.int/>, acessado em 2 de março de 2021)
2. Esboço do panorama das vacinas candidatas contra a COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, acessado em 2 de março de 2021)
3. Beaumont P. Covid-19 vaccine: who are countries prioritising for first doses? The Guardian. 18 de novembro de 2020 (<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/18/covid-19-vaccine-who-are-countries-prioritising-for-first-doses>, acessado em 2 de março de 2021)
4. Esquema de valores da OMS SAGE para a alocação e priorização da vacinação COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>, acessado em 2 de março de 2021)
5. Medição do impacto da vacinação conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2012; OMS/IVB/12 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75835>, acessado em 2 de março de 2021)
6. Protocolo genérico para monitoramento do impacto da vacinação contra rotavírus na carga de doença e nas cepas virais de gastroenterite. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2008; OMS/IVB/08 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69913>, acessado em 2 de março de 2021)
7. Avaliação da efetividade das vacinas contra a gripe. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255203>, acessado em 2 de março de 2021)
8. Roteiro para melhorar e garantir uma boa ventilação de interiores no contexto da COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1333991/retrieve>, acessado em 2 de março de 2021)
9. Uso de máscaras no contexto da COVID-19: orientação provisória. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1319378/retrieve>, acessado em 2 de março de 2021)
10. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1052-4. doi: 10.3201/eid2605.200198.
11. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapura, 23 de janeiro a 16 de março de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:411-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e1.
12. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382:2081-90. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
13. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26424.
14. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. 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. doi: 10.1136/bmj.m1985.
16. Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e18-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.002.
17. Noor FM, Islam MM. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Community Health.* 2020;45:1270-82. doi: 10.1007/s10900-020-00920-x.
18. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *SSRN.* 2020:3566166. doi: 10.2139/ssrn.3566166.
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
20. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:1875-83. doi: 10.1002/jmv.26050.
23. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2534-43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686.

24. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:545-50. doi: 10.15585/mmwr.mm6918e1.
25. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
26. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.
27. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>, acessado em 2 de março de 2021)
28. Mullard A. How COVID vaccines are being divvied up around the world. *Nature.* 30 de novembro de 2020 (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03370-6>, acessado em 2 de março de 2021)
29. COVAX Facility [website]. Gavi, the Vaccine Alliance; 2021 (<https://www.gavi.org/covax-facility>, acessado em 2 de março de 2021)
30. Mecanismo de alocação justo para vacinas COVID-19 por meio da COVAX Facility. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/fair-allocation-mechanism-for-covid-19-vaccines-through-the-covax-facility>, acessado em 2 de março de 2021)
31. Uso do procedimento da lista de uso de emergência para vacinas contra a Covid-19, perguntas e respostas. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/resources/QA_EUL_Covid-19_July2020.pdf?ua=1, acessado em 2 de março de 2021)
32. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine.* 2013;31:5634-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.006.
33. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1991;133:323-31. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115884.
34. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179-86. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60564-9.
35. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program. *medRxiv.* 2021. doi:10.1101/2021.02.08.21251325 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251325v1>, acessado em 2 de março de 2021)
36. Nordling L. Africa's pandemic puzzle: why so few cases and deaths? *Science.* 2020;369:756-7. doi: 10.1126/science.369.6505.756.
37. Aron J, Muellbauer J, Giattino C, Ritchie H. A pandemic primer on excess mortality statistics and their comparability across countries. *Our World in Data;* 2020 (<https://ourworldindata.org/covid-excess-mortality>, acessado em 2 de março de 2021)
38. Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>, acessado em 2 de março de 2021)
39. Definições de casos de vigilância OMS para ILI e SARI. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/, acessado em 2 de março de 2021)
40. OMS COVID-19: definições de casos. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1322790/retrieve>, acessado em 2 de março de 2021)
41. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397:99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
42. Protocolo de investigação de transmissão domiciliar para infecção pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-infection](https://www.who.int/publications/i/item/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection), acessado em 2 de março de 2021)
43. Preziosi MP, Halloran ME. Effects of pertussis vaccination on transmission: vaccine efficacy for infectiousness. *Vaccine.* 2003;21:1853-61. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00007-0.
44. Crowcroft NS, Klein NP. A framework for research on vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2018;36:7286-93. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.016.
45. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med.* 2017;377:947-56. doi: 10.1056/NEJMoa1703309.
46. Lipsitch M, Goldstein E, Ray GT, Fireman B. Depletion-of-susceptibles bias in influenza vaccine waning studies: how to ensure robust results. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e306. doi: 10.1017/S0950268819001961.

47. O'Hagan JJ, Hernan MA, Walensky RP, Lipsitch M. Apparent declining efficacy in randomized trials: examples of the Thai RV144 HIV vaccine and South African CAPRISA 004 microbicide trials. *AIDS*. 2012;26:123-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834e1ce7.
48. Crowcroft NS, Schwartz KL, Savage RD, Chen C, Johnson C, Li Y et al. A call for caution in use of pertussis vaccine effectiveness studies to estimate waning immunity: a Canadian Immunization Research Network Study. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa518.
49. Halloran ME, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Estimability and interpretation of vaccine efficacy using frailty mixing models. *Am J Epidemiol*. 1996;144:83-97. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008858.
50. Kanaan MN, Farrington CP. Estimation of waning vaccine efficacy. *J Am Stat Assoc*. 2002;97:389-97. (<https://www.jstor.org/stable/3085652?seq=1>, acessado em 2 de março de 2021)
51. Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics*. 2019;144. doi: 10.1542/peds.2018-3466.
52. Orientação sobre o desenvolvimento de um plano nacional de implantação e vacinação para vacinas contra a COVID-19: orientação provisória. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/OMS-2019-nCoV-Vaccine_deployment-2020.1, acessado em 2 de março de 2021)
53. Orientação técnica para a doença causada pelo coronavírus (COVID-19): Estudos Unity: protocolos de investigação inicial. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>, acessado em 2 de março de 2021)
54. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Atlanta (GA): Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos; 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>, acessado em 2 de março de 2021)
55. Foppa IM, Ferdinands JM, Chaves SS, Haber MJ, Reynolds SB, Flannery B et al. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine in inpatient settings. *Int J Epidemiol*. 2016;45:2052-9. doi: 10.1093/ije/dyw022.
56. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass-vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021;[in press]. accessed March 2, 2021.
57. Garcia-Albeniz X, Hsu J, Hernan MA. The value of explicitly emulating a target trial when using real world evidence: an application to colorectal cancer screening. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:495-500. doi: 10.1007/s10654-017-0287-2.
58. Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol*. 1990;19:205-13. doi: 10.1093/ije/19.1.205.
59. Verani JR, Baqui AH, Broome CV, Cherian T, Cohen C, Farrar JL et al. Case-control vaccine effectiveness studies: preparation, design, and enrollment of cases and controls. *Vaccine*. 2017;35:3295-302. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.037.
60. Verani JR, Baqui AH, Broome CV, Cherian T, Cohen C, Farrar JL et al. Case-control vaccine effectiveness studies: data collection, analysis and reporting results. *Vaccine*. 2017;35:3303-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.035.
61. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1305-9. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a6.
62. Grippe bulletin hebdomadaire: 03/02/2021. Semaine 04. Santé publique France; 2021 (<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/316706/2909158>, acessado em 2 de março de 2021)
63. Jackson ML, Rothman KJ. Effects of imperfect test sensitivity and specificity on observational studies of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2015;33:1313-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.069.
64. Griffith GJ, Morris TT, Tudball MJ, Herbert A, Mancano G, Pike L et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *Nat Commun*. 2020;11:5749. doi: 10.1038/s41467-020-19478-2.
65. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63:1055-68. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3879673>, acessado em 2 de março de 2021)
66. Lopez Bernal JA, Andrews N, Amirthalingam G. The use of quasi-experimental designs for vaccine evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1769-76. doi: 10.1093/cid/ciy906.
67. Basta NE, Halloran ME. Evaluating the effectiveness of vaccines using a regression discontinuity design. *Am J Epidemiol*. 2019;188:987-90. doi: 10.1093/aje/kwz043.
68. Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004;15:615-25. doi: 10.1097/01.ede.0000135174.63482.43.
69. Hernan MA. The hazards of hazard ratios. *Epidemiology*. 2010;21:13-5. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43.
70. Ray GT, Lewis N, Klein NP, Daley MF, Wang SV, Kulldorff M et al. Intraseason waning of influenza vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1623-30. doi: 10.1093/cid/ciy770.

71. Lipsitch M. Challenges of vaccine effectiveness and waning studies. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1631-3. doi: 10.1093/cid/ciy773.
72. Patel MM, Jackson ML, Ferdinands J. Postlicensure evaluation of COVID-19 vaccines. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.19328.
73. De Smedt T, Merrall E, Macina D, Perez-Vilar S, Andrews N, Bollaerts K. Bias due to differential and non-differential disease- and exposure misclassification in studies of vaccine effectiveness. *PLoS One*. 2018;13:e0199180. doi: 10.1371/journal.pone.0199180.
74. Lipsitch M, Jha A, Simonsen L. Observational studies and the difficult quest for causality: lessons from vaccine effectiveness and impact studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45:2060-74. doi: 10.1093/ije/dyw124.
75. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiology*. 2010;21:383-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb.
76. Lewnard JA, Tedijanto C, Cowling BJ, Lipsitch M. Measurement of vaccine direct effects under the test-negative design. *Am J Epidemiol*. 2018;187:2686-97. doi: 10.1093/aje/kwy163.
77. Lipsitch M, Kahn R, Mina MJ. Antibody testing will enhance the power and accuracy of COVID-19-prevention trials. *Nat Med*. 2020;26:818-9. doi: 10.1038/s41591-020-0887-3.
78. Teste diagnóstico para SARS-CoV-2: orientação provisória. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>, acessado em 2 de março de 2021)
79. Weiss A, Jellingso M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2020;58:102916. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102916.
80. FIND evaluation update: SARS-CoV-2 molecular diagnostics. *FIND*; 2021 (<https://www.finddx.org/covid-19-old/sarscov2-eval-molecular/>, acessado em 2 de março de 2021)
81. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30773-8.
82. Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 para objetivos de saúde pública: orientação provisória, 8 de janeiro de 2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/OMS-2019-nCoV-genomic-sequencing-2021.1>, acessado em 2 de março de 2021)
83. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA et al. Integrated sentinel surveillance linking genetic, antigenic, and epidemiologic monitoring of influenza vaccine-virus relatedness and effectiveness during the 2013-2014 influenza season. *J Infect Dis*. 2015;212:726-39. doi: 10.1093/infdis/jiv177.
84. Laboratórios de referência da OMS que fornecem testes de confirmação para COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-reference-laboratories-providing-confirmatory-testing-for-covid-19>, acessado em 2 de março de 2021)
85. O'Neill RT. On sample sizes to estimate the protective efficacy of a vaccine. *Stat Med*. 1988;7:1279-88. doi: 10.1002/sim.4780071208.
86. Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ. *Modern epidemiology*. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
87. Mansournia MA, Hernan MA, Greenland S. Matched designs and causal diagrams. *Int J Epidemiol*. 2013;42:860-9. doi: 10.1093/ije/dyt083.
88. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol*. 1989;129:125-37. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115101.
89. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79:340-9. doi: 10.2105/ajph.79.3.340.
90. Johnson & Johnson announces single-shot Janssen COVID-19 vaccine candidate met primary endpoints in interim analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. Johnson & Johnson; 2021 (<https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial#:~:text=Among%20all%20participants%20from%20different,as%20early%20as%20day%2014>, acessado em 2 de março de 2021)
91. Munoz FM, Cramer JP, Dekker CL, Dudley MZ, Graham BS, Gurwith M et al. Vaccine-associated enhanced disease: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Brighton Collaboration; 2020 (https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/10/JVAC-S-20-02520_mzd.pdf, acessado em 2 de março de 2021)
92. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1999;28:1-9. doi: 10.1093/ije/28.1.1.
93. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*. 1993;4:295-302. doi: 10.1097/00001648-199307000-00004.

94. Managing heterogeneity when pooling data from different surveillance systems. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/managing-heterogeneity-when-pooling-data-different-surveillance-systems>, acessado em 2 de março de 2021)
95. Valenciano M, Kissling E, Larrauri A, Nunes B, Pitigoi D, O'Donnell J et al. Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012-2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:567-81. doi: 10.1111/irv.12562.
96. El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, participants RE-in, Clara W, Cerpa M et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations - Latin America, 2013. *Vaccine*. 2018;36:3555-66. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.036.
97. I-Move: Influenza - Monitoring vaccine effectiveness in Europe. I-MOVE; 2021 (<https://www.imoveflu.org/>, acessado em 2 de março de 2021)
98. Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe (GISRS) Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/, acessado em 2 de março de 2021)
99. Global Influenza Hospital Surveillance Network. 2021 (<https://www.gihns.org/>, acessado em 2 de março de 2021)
100. Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza (REVELAC-i) Organização Pan-Americana da Saúde; 2021 (<https://www.paho.org/revelac-i/>, acessado em 2 de março de 2021)
101. Protocolo para avaliação de fatores de risco potenciais para infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) em 2019 entre profissionais de saúde nos serviços de saúde. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/protocol-for-assessment-of-potential-risk-factors-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-infection-among-health-care-workers-in-a-health-care-setting](https://www.who.int/publications/i/item/protocol-for-assessment-of-potential-risk-factors-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection-among-health-care-workers-in-a-health-care-setting), acessado em 2 de março de 2021)
102. Vacinas COVID-19: manual de vigilância de segurança. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, acessado em 2 de março de 2021)
103. Comitê de Revisão de Ética em Pesquisa (ERC) Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/groups/research-ethics-review-committee/guidelines-on-submitting-research-proposals-for-ethics-review/templates-for-informed-consent-forms>, acessado em 2 de março de 2021)
104. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:942-51. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8.
105. Sullivan SG, Feng S, Cowling BJ. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:1571-91. doi: 10.1586/14760584.2014.966695.
106. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
107. Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations, 1-2 February 2017 meeting. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:181-8. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255008/WER9215.pdf;jsessionid=DF9852BC11FEC876A5CDD1C26104B9A1?sequence=1>, acessado em 2 de março de 2021)
108. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. Equator Network; 2021 (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>, acessado em 2 de março de 2021)
109. COVID-19 data collection. Harvard Dataverse; 2021 (<https://dataverse.harvard.edu/>, acessado em 2 de março de 2021)
110. Sinopse do ensaio terapêutico da COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>, acessado em 2 de março de 2021)
111. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. U.S. Food & Drug Administration; 2020 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>, acessado em 2 de março de 2021)

Anexo 1: Exemplos de protocolos de efetividade de vacinas

Estes são alguns protocolos e documentos de orientação adicionais que podem ser úteis para países no desenvolvimento de seus protocolos de EV para COVID-19.

Protocolo/orientação	Descrição do estudo	Link
Gripe - Monitoramento de Efetividade de Vacinas na Europa (I-MOEV): Efetividade da vacina contra a COVID-19 em nível de atenção primária na Europa (protocolo genérico)	Desenho de estudo com teste negativo em pessoas com COVID-19 sintomática que procuram atendimento primário	https://www.imoveflu.org/wp-content/uploads/2021/03/I-MOVE-COVID-19-primary-care-COVID-19-vaccine-effectiveness-protocol-v2.2.pdf
Gripe - Monitoramento de Efetividade de Vacinas na Europa (I-MOEV): Estudo europeu sobre efetividade da vacina contra COVID-19 em pacientes hospitalizados com SARI por SARS-CoV-2 confirmado laboratorialmente (projeto de protocolo genérico)	Desenho de estudo com teste negativo em pacientes hospitalizados com SARI	https://www.imoveflu.org/wp-content/uploads/2021/03/08feb2021_draft_generic_VE_protocol_hospital-based_COVID-19_v07.pdf
Estudo de coorte para medir a efetividade da vacina contra a COVID-19 entre profissionais de saúde na Região Europeia da OMS: documento de orientação	Estudo de coorte entre profissionais de saúde	https://apps.who.int/iris/handle/10665/340217
Documento de orientação da OMS-Europa: Efetividade da vacina contra COVID-19 em hospitalizações por infecções respiratórias agudas graves (SARI) associadas a SARS-CoV-2 confirmado laboratorialmente	Desenho de estudo com teste negativo em pacientes hospitalizados com SARI	Link pendente
Unity Study: Efetividade de Vacina	Desenho de estudo com teste negativo	Em breve
Unity Study: Protocolo de investigação de transmissão domiciliar para infecção pelo novo coronavírus de 2019 (COVID-19)	Estudo de transmissão doméstica. Observe que precisam ser feitas mudanças no protocolo de acordo com este documento de orientação (por exemplo, coleta de detalhes de vacinação)	https://www.who.int/publications-detail-redirect/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection
Unity Study: Estudo de coorte prospectivo que investiga resultados maternos, gestacionais e neonatais para mulheres e recém-nascidos infectados com SARS-CoV-2	Estudo de coorte de gestantes em que se pode calcular a EV nessa população. Observe que precisam ser feitas mudanças no protocolo de acordo com este documento de orientação (por exemplo, coleta de detalhes de vacinação)	https://www.who.int/publications/m/item/a-prospective-cohort-study-investigating-maternal-pregnancy-and-neonatal-outcomes-for-women-and-neonates-infected-with-sars-cov-2

Anexo 2: Tamanho da amostra

Número mínimo de casos e controles para detectar a efetividade de uma vacina específica, estimativa da cobertura vacinal na população sob avaliação, com 1-4 controles por caso, precisão de: $\pm 10\%$; e $\pm 5\%$, e taxa de erro tipo 1 de 0,05.

Tabela A2.1 Precisão da estimativa de $\pm 10\%$

Efetividade da vacina	Cobertura vacinal na população em estudo	1:1 casos para controles		1:2 casos para controles		1:3 casos para controles		1:4 casos para controles	
		N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles
50%	20%	1.594	1.594	1.290	2.580	1.188	3.564	1.138	4.552
	30%	1.133	1.133	902	1.804	825	2.475	786	3.144
	40%	925	925	722	1.444	655	1.965	621	2.484
	50%	828	828	633	1.266	568	1.704	536	2.144
	60%	803	803	601	1.202	533	1.599	499	1.996
	70%	855	855	624	1.248	546	1.638	508	2.032
	80%	1.047	1.047	742	1.484	641	1.923	590	2.360
	90%	1.736	1.736	1.195	2.390	1.015	3.045	925	3.700
60%	20%	1.152	1.152	956	1.912	890	2.670	858	3.432
	30%	801	801	652	1.304	602	1.806	577	2.308
	40%	639	639	509	1.018	465	1.395	443	1.772
	50%	559	559	433	866	392	1.176	371	1.484
	60%	530	530	399	798	355	1.065	333	1.332
	70%	550	550	401	802	351	1.053	326	1.304
	80%	658	658	462	924	396	1.188	364	1.456
	90%	1.066	1.066	718	1.436	602	1.806	543	2.172
70%	20%	776	776	664	1.328	627	1.881	609	2.436
	30%	526	526	441	882	412	1.236	398	1.592
	40%	408	408	333	666	308	924	296	1.184
	50%	346	346	274	548	250	750	238	952
	60%	317	317	243	486	218	654	205	820
	70%	319	319	234	468	205	615	191	764
	80%	369	369	257	514	220	660	201	804
	90%	580	580	381	762	315	945	282	1.128
80%	20%	470	470	418	836	401	1.203	392	1.568
	30%	308	308	268	536	255	765	248	992
	40%	229	229	195	390	183	549	178	712
	50%	186	186	153	306	142	426	137	548
	60%	163	163	129	258	117	351	111	444
	70%	156	156	116	232	103	309	97	388
	80%	171	171	120	240	102	306	94	376
	90%	257	257	165	330	134	402	119	476
90%	20%	239	239	224	448	219	657	216	864
	30%	150	150	138	276	134	402	132	528
	40%	106	106	95	190	92	276	90	360
	50%	80	80	70	140	67	201	65	260
	60%	65	65	54	108	51	153	49	196
	70%	56	56	45	90	41	123	39	156
	80%	56	56	40	80	35	105	32	128
	90%	75	75	48	96	39	117	34	136

Tabela A2.2 Precisão da estimativa de $\pm 5\%$

Efetividade da vacina	Cobertura vacinal na população em estudo	1:1 casos para controles		1:2 casos para controles		1:3 casos para controles		1:4 casos para controles	
		N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles	N.º casos	N.º controles
50%	20%	6.312	6.312	5.107	10.214	4.706	14.118	4.505	18.020
	30%	4.488	4.488	3.570	7.140	3.264	9.792	3.111	12.444
	40%	3.662	3.662	2.859	5.718	2.591	7.773	2.458	9.832
	50%	3.277	3.277	2.506	5.012	2.249	6.747	2.120	8.480
	60%	3.180	3.180	2.377	4.754	2.110	6.330	1.976	7.904
	70%	3.387	3.387	2.469	4.938	2.163	6.489	2.010	8.040
	80%	4.144	4.144	2.939	5.878	2.538	7.614	2.337	9.348
	90%	6.874	6.874	4.733	9.466	4.019	12.057	3.662	14.648
60%	20%	4.535	4.535	3.763	7.526	3.506	10.518	3.377	13.508
	30%	3.156	3.156	2.567	5.134	2.371	7.113	2.273	9.092
	40%	2.517	2.517	2.002	4.004	1.831	5.493	1.745	6.980
	50%	2.200	2.200	1.706	3.412	1.541	4.623	1.459	5.836
	60%	2.085	2.085	1.570	3.140	1.398	4.194	1.312	5.248
	70%	2.167	2.167	1.579	3.158	1.382	4.146	1.284	5.136
	80%	2.589	2.589	1.817	3.634	1.559	4.677	1.431	5.724
	90%	4.199	4.199	2.826	5.652	2.368	7.104	2.140	8.560
70%	20%	3.023	3.023	2.587	5.174	2.442	7.326	2.369	9.476
	30%	2.048	2.048	1.715	3.430	1.605	4.815	1.549	6.196
	40%	1.587	1.587	1.296	2.592	1.199	3.597	1.151	4.604
	50%	1.345	1.345	1.066	2.132	973	2.919	926	3.704
	60%	1.234	1.234	943	1.886	846	2.538	798	3.192
	70%	1.241	1.241	909	1.818	798	2.394	743	2.972
	80%	1.436	1.436	1.000	2.000	854	2.562	781	3.124
	90%	2.259	2.259	1.484	2.968	1.225	3.675	1.096	4.384
80%	20%	1.776	1.776	1.580	3.160	1.514	4.542	1.482	5.928
	30%	1.162	1.162	1.013	2.026	963	2.889	938	3.752
	40%	866	866	735	1.470	692	2.076	670	2.680
	50%	703	703	578	1.156	536	1.608	515	2.060
	60%	615	615	485	970	441	1.323	419	1.676
	70%	588	588	439	878	389	1.167	364	1.456
	80%	647	647	451	902	385	1.155	353	1.412
	90%	971	971	622	1.244	506	1.518	448	1.792
90%	20%	801	801	749	1.498	732	2.196	724	2.896
	30%	500	500	461	922	448	1.344	441	1.764
	40%	353	353	318	636	307	921	301	1.204
	50%	268	268	234	468	223	669	218	872
	60%	216	216	181	362	170	510	164	656
	70%	188	188	148	296	135	405	128	512
	80%	185	185	134	268	116	348	108	432
	90%	251	251	159	318	128	384	113	452

Anexo 3: Possíveis definições de caso; critérios de inclusão e exclusão

A3.1 Possíveis definições de caso

Para TND e estudos de caso-controle tradicionais é extremamente importante haver definição de caso escrita para determinar a elegibilidade de inclusão, pois isso ajuda a diminuir alguns vieses que podem surgir a partir da variabilidade no diagnóstico clínico. Uma definição de caso de inclusão deve ser clara e simples de aplicar pelos locais. No entanto, não devem ser usadas definições de caso de inclusão para avaliações de EV para orientar o manejo clínico. Uma variedade de definições possíveis é fornecida a seguir, e cada avaliação deve usar ou modificar a definição que se encaixe no objetivo da avaliação e possa ser aplicada no local do país.

Doença COVID-19 sintomática

	Fonte da definição	Definição
Definição de casos de suspeita de COVID-19	Modificação das diretrizes de vigilância de COVID-19 da OMS (40)	Uma pessoa que apresentou os seguintes sintomas nos últimos dez dias: <ul style="list-style-type: none">• início agudo de febre E tosse; OU <ul style="list-style-type: none">• Início agudo de TRÊS OU MAIS DE QUAISQUER dos seguintes sinais ou sintomas: febre, tosse, fraqueza/fadiga geral, cefaleia, mialgia, dor de garganta, coriza, dispneia, anorexia/náusea/vômito, diarreia, estado mental alterado
Definição de caso de doença semelhante à gripe (ILI)	Definição de caso de vigilância de ILI da OMS (39)	Uma pessoa com infecção respiratória aguda com febre medida em $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tosse, com início nos últimos dez dias.

Doença COVID-19 grave

Se o objetivo da avaliação é avaliar EV contra doença grave, a gravidade deve ser definida dentro dos limites do que é viável no local de avaliação. Há diferentes escalas de gravidade, as quais são fornecidas a seguir.

ESCALA DE GRAVIDADE DA OMS

Conforme definido pelo documento da OMS *Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória*. (38) Observe que essa escala de gravidade não inclui óbito, pois advém de diretrizes de tratamento clínico; o óbito pode ser considerado a forma mais grave de doença.

Doença leve:

Alguém sintomático que atenda à definição de caso para COVID-19 sem evidência de pneumonia viral ou hipóxia.

Doença moderada:

- Adolescente ou adulto com sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia, respiração rápida), mas sem sinais de pneumonia grave, incluindo $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ em ar ambiente.
- Criança com sinais clínicos de pneumonia não grave (tosse ou dificuldade para respirar + respiração rápida e/ou tiragem no peito) sem nenhum sinal de pneumonia grave.
 - respiração rápida (em respirações/min): <2 meses: ≥ 60 ; 2-11 meses: 1-5 anos 1-5 anos: ≥ 40 .

Doença grave:

- Adolescente ou adulto com sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia, respiração rápida) mais um dos seguintes: frequência respiratória > 30 respirações/min; dificuldade respiratória grave; ou SpO₂ <90% em ar ambiente.
- Criança com sinais clínicos de pneumonia (tosse ou dificuldade em respirar) + pelo menos um dos seguintes:
 - cianose central ou SpO₂ <90%; dificuldade respiratória grave (por exemplo, respiração rápida, grunhidos, tiragem torácica muito grave); sinal geral de perigo: incapacidade de amamentar ou beber, letargia ou inconsciência ou convulsões;
 - respiração rápida (em respirações/min): <2 meses: ≥60; 2-11 meses: 1-5 anos: ≥40.

Embora o diagnóstico possa ser feito pela clínica, o exame de imagem do tórax (radiografia, tomografia computadorizada, ultrassom) pode auxiliar no diagnóstico e identificar ou excluir complicações pulmonares.

Doença crítica

Uma pessoa com SDRA, sepse ou choque séptico. Detalhes completos estão disponíveis no documento da OMS *Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória*. (38)

Recomenda-se incluir óbito se for usada essa definição como a forma mais grave da doença.

CRITÉRIOS DE GRAVIDADE DA SINOPSE DO ENSAIO TERAPÊUTICO DA COVID-19 DA OMS (ENSAIO SOLIDARITY) (110)

Estado do paciente	Descrição da gravidade	Score
Ambulatório	Sem limitação de atividades	1
	Limitação de atividades	2
Hospitalizado com doença leve	Hospitalização, sem oxigenoterapia	3
	Oxigênio por máscara ou cânula nasal	4
Hospitalizado com doença grave	Ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo	5
	Intubação e ventilação mecânica	6
	Ventilação e suporte de órgão adicional (por exemplo, pressores, oxigenação por membrana extracorpórea [ECMO])	7
Óbito	Óbito	8

DEFINIÇÃO DE GRAVIDADE DA FOOD & DRUG ADMINISTRATION DOS ESTADOS UNIDOS

Sugere-se que seja utilizada em ensaios clínicos de Fase III das vacinas contra a COVID-19. (111)

A COVID-19 grave é definida como infecção por SARS-CoV-2 virologicamente confirmada com qualquer um dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥30 por minuto, frequência cardíaca ≥125 por minuto, SpO₂ ≤93% em ar ambiente ao nível do mar ou PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg).
- Insuficiência respiratória (definida como a necessidade de oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou ECMO).
- Evidência de choque (PAS <90 mm Hg, PAD <60 mm Hg ou necessidade de vasopressores).
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda significativa.
- Admissão em UTI.
- Óbito.

A3.2 Critérios de inclusão sugeridos para casos e controles

Os critérios de inclusão sugeridos para casos e controles usando vários desenhos de estudo são fornecidos a seguir.

Para casos (todos os desenhos) e controles TND

- Elegível para ter recebido a vacina contra a COVID-19.
- Internado ou apresentando-se em unidade de saúde (paciente ambulatorial/internado/pronto-socorro) por doença médica aguda e atende à definição de caso de inclusão.
- Foi submetido a teste para SARS-CoV-2 com um teste com $\geq 85\%$ de sensibilidade e $\geq 98\%$ de especificidade para as variantes atualmente em circulação.
- Se aplicável, capaz de fornecer consentimento informado (ou tem um procurador capaz de fornecer consentimento).
- Amostrada dentro de dez dias do início dos sintomas.

Controles de estabelecimentos de saúde

- Elegível para ter recebido a vacina contra a COVID-19.
- Internado ou apresentando-se à unidade de saúde por doença não semelhante à COVID-19:
 - exemplos incluem pessoas hospitalizadas devido a doenças não respiratórias, como infecção do trato urinário, infecções de pele/tecidos moles, trauma, cirurgia, obstetrícia.
- Nenhum teste SARS-CoV-2 positivo durante a doença atual.
- Se aplicável, capaz de fornecer consentimento informado (ou tem um procurador capaz de fornecer consentimento).

A3.3 Possíveis critérios de exclusão

São fornecidos a seguir possíveis critérios de exclusão. Alguns desses critérios ajudam a diminuir alguns vieses, mas também podem introduzir outros vieses se muitas pessoas forem excluídas e atenderem à definição de caso suspeito. Pode-se optar por excluir algumas pessoas a priori. Em outros casos, pode-se optar por realizar uma análise de sensibilidade usando vários critérios para avaliar sua influência nos resultados.

- Aqueles que não consentirem, que recusarem ou não puderem ser entrevistados pela equipe de pesquisa ou que não tenham cuidadores (caso o consentimento informado seja exigido pelos requisitos locais).
- Não está no grupo-alvo da vacina contra a COVID-19 (por exemplo, fora da faixa etária).
- Se o paciente tiver uma contraindicação para a coleta de espécimes, os espécimes não podem ser coletados ou os resultados do teste não estarão disponíveis.
- Os pacientes que podem não ser representativos da população de origem (por exemplo, pacientes que foram transferidos de um estabelecimento externo).
- Foram vacinados com sua primeira dose no período de 14 dias a partir do início dos sintomas (exclusão da análise primária, mas podem ser incluídos em análises secundárias).
- Foram vacinados com sua segunda dose dentro do período de 7-14 dias a partir do início dos sintomas (exclusão da análise primária, mas poderiam ser incluídos em análises secundárias).

Anexo 4: Elementos de relatórios

Lista de verificação STROBE (106) e elementos adicionais recomendados para relatórios de estudos de EV para COVID-19

Seção/tópico	STROBE Item n.º	STROBE	Estudos de EV para COVID-19
Título e resumo			
Título/resumo	1	Indique o desenho do estudo com um termo comumente usado no título ou no resumo	Especifique o desenho do estudo (por exemplo, caso-controle, TND ou coorte)
		Forneça no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado	Relate o(s) tipo(s) de vacina, desfecho, grupos-alvo de vacina avaliados, local do estudo, EV e IC de 95%
Introdução			
Retrospectiva/ justificativa	2	Explique a base científica e a justificativa para a investigação que está sendo relatada	Mencione resultados de eficácia de ensaios clínicos essenciais que levaram à LUE/AUE ou ao licenciamento da vacina em estudo. Descreva os produtos de vacina específicos em uso, o cronograma de introdução, as populações-alvo e a cobertura, as medidas de INF em vigor na área de estudo Descreva a epidemiologia da COVID-19 antes e durante o período do estudo, incluindo a prevalência sorológica basal na população-alvo, se conhecida, a atividade da doença e as variantes predominantes durante o estudo
Objetivos	3	Estabeleça objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-especificadas	O estudo foi feito para fornecer estimativas locais/ subpopulacionais de EV ou responder a lacunas de evidências globais nos dados de EV?
Métodos			
Desenho dos estudos	4	Apresente os principais elementos do desenho de estudo no início do documento	TND, caso-controle tradicional, coorte, outro
Local	5	Descreva o local, a localização e as datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados	Descreva o local de inclusão (por exemplo, vigilância SARI, pacientes hospitalizados), a localização ou região Incidência de COVID-19 no momento do estudo, vacinas em uso, datas de introdução e tempo de implementação em grupos-alvo, medidas de INF em vigor e variantes circulantes comuns de SARS-CoV-2 Período de tempo do relatório em que os dados foram coletados
Participantes	6	Estudo de coorte: forneça os critérios de elegibilidade e as fontes e métodos de seleção dos participantes Descreva os métodos de acompanhamento Estudo de caso-controle: forneça os critérios de elegibilidade e as fontes e métodos de verificação de casos e seleção de controles Dê a justificativa para a escolha dos casos e controles	Relatório de definição de caso clínico específico usado para inclusão Definição de gravidade usada no relatório Descreva a população de estudo elegível em termos de idade e grupos-alvo da vacina (por exemplo, profissionais de saúde, doenças crônicas) e critérios de exclusão

Lista de verificação STROBE (106) e elementos adicionais recomendados para relatórios de estudos de EV para COVID-19 (continuação)

Seção/tópico	STROBE Item n.º	STROBE	Estudos de EV para COVID-19
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, possíveis fatores de confusão e modificadores de efeito Forneça critérios de diagnóstico, se aplicável	<p>Variáveis da vacina COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> Definição de situação vacinal do relatório, incluindo exclusões com base no momento da vacina (por exemplo, recebimento da vacina <14 dias do início da doença) e totalmente vs parcialmente vacinado, intervalo entre as doses <p>Desfechos COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> Relate a sensibilidade e a especificidade do teste diagnóstico usado; se for teste de antígeno rápido, forneça o nome do teste e o antígeno-alvo Indique se o resultado COVID-19 é conhecido antes ou depois da inclusão Explique como possíveis reações à vacina foram tratadas em estudos de TND (por exemplo, exclua receptores de vacina recentes testados para possível reação febril à vacina) <p>Covariáveis</p> <ul style="list-style-type: none"> Covariáveis avaliadas para confusão no relatório, se foram ajustadas e como o foram Relate os pontos de corte específicos usados para as variáveis contínuas que forem categorizadas (por exemplo, faixas etárias). Forneça a lista de condições incluídas como “alto risco”. Forneça a unidade de tempo, caso venha a ajustar para o tempo de calendário. Descreva como foi definida a infecção prévia por COVID-19
Fontes de dados/ medição	8	Para cada variável de interesse, forneça as fontes dos dados e detalhes dos métodos de avaliação (medição) Descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação se houver mais de um grupo	<p>Vacina contra a COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> Fonte do relatório de dados de vacinação (por exemplo, carteira de vacinação, prontuário, registro, relatório do provedor, relato do paciente ou alguma combinação dos anteriores) Liste o tipo e a marca da vacina (número do lote, se disponível) Relatório de cronograma recomendado para vacinação (número de doses e intervalo de tempo entre as doses) <p>Desfechos COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> Procedimentos de coleta de amostras respiratórias e teste de RT-PCR do relatório, incluindo tipo de amostras respiratórias coletadas (por exemplo: nasal, nasofaríngea), tipo de swab usado (por exemplo: flocado), meio de transporte (por exemplo: meio de transporte universal ou relatar se foram utilizados swabs secos) e intervalo máximo desde o início até a coleta do swab Relate até quantos dias antes da inclusão foi aceitável um teste COVID-19 positivo; foram incluídos Indivíduos com doença clínica compatível sem confirmação laboratorial?
Viés	9	Descreva quaisquer esforços para abordar possíveis fontes de viés	<ul style="list-style-type: none"> Relate se infecção prévia por COVID-19 e risco de exposição a COVID-19 (por exemplo, uso de máscara.º) foram avaliados e como foram tratados

Lista de verificação STROBE (106) e elementos adicionais recomendados para relatórios de estudos de EV para COVID-19 (continuação)

Seção/tópico	STROBE Item n.º	STROBE	Estudos de EV para COVID-19
Tamanho do estudo	10	Explique como o tamanho do estudo foi alcançado	<ul style="list-style-type: none"> Ajuste o cálculo do tamanho da amostra para a incidência esperada de COVID-19 e a estimativa de EV do ensaio clínico
Quantitativo variáveis contínuas	11	Explique como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises Se aplicável, descreva quais grupos foram escolhidos e por quê	<ul style="list-style-type: none"> Relate os pontos de corte específicos usados para variáveis que são categorizadas (por exemplo: faixas etárias) Forneça a unidade de tempo se ajustar para o tempo do calendário
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controlar a confusão	<ul style="list-style-type: none"> Descreva o método de regressão específico usado (por exemplo, regressão logística) e a metodologia de limites de confiança. Relate os períodos de tempo para os quais os dados foram analisados e se a COVID-19 estava circulando Especifique qualquer variável correspondente (por exemplo, tempo) e se o modelo de regressão levou em conta a correspondência Especifique como foram incluídas as covariáveis avaliadas para inclusão no modelo e as covariáveis finais Descreva como as pessoas parcialmente vacinadas foram tratadas na análise (por exemplo, uma dose) Descreva como os dados foram agrupados se coletados de vários locais e como a medida de heterogeneidade foi calculada
Métodos estatísticos	11	Descreva quaisquer métodos usados para examinar subgrupos e interações	<ul style="list-style-type: none"> Descreva quaisquer análises de subgrupos (por exemplo, faixas etárias, doenças crônicas, profissionais de saúde) Descreva as interações avaliadas (por exemplo, infecção prévia por COVID-19)
		Explique como os dados ausentes foram resolvidos	<ul style="list-style-type: none"> Descreva se foi utilizada uma análise de caso completa ou se os dados ausentes foram imputados Nomeie o pacote usado para imputação (por exemplo, ICE no Stata)
		Estudo de coorte: se aplicável, explique como a perda de acompanhamento foi tratada Estudo de caso-controle: se aplicável, explique como a correspondência de casos e controles foi abordada	<ul style="list-style-type: none"> Em estudos de caso-controle, se mais de um grupo de controle tiver sido incluído, explique o motivo
		Descreva quaisquer análises de sensibilidade	<ul style="list-style-type: none"> Por exemplo, excluindo relatos verbais de vacinação; limitado a teste positivo até 72 horas após a inscrição; limitado a PCR+ apenas (se testes rápidos de antígeno foram incluídos)
Outros			<ul style="list-style-type: none"> Indique se, e onde, o protocolo do estudo e/ou dados do estud.º estão disponíveis publicamente

Lista de verificação STROBE (106) e elementos adicionais recomendados para relatórios de estudos de EV para COVID-19 (continuação)

Seção/tópico	STROBE Item n.º	STROBE	Estudos de EV para COVID-19
Resultados			
Participantes	13	a) Relate o número de indivíduos em cada estágio do estudo (por exemplo, número de potencialmente elegíveis, examinados para elegibilidade, elegíveis confirmados, incluídos no estudo, com acompanhamento concluído e analisados)	
		b) Dê razões para a não participação em cada estágio	
		c) Cogite o uso de um diagrama de fluxo	
Dados descritivos	14	a) Forneça as características dos participantes do estudo (por exemplo, demográficas, clínicas, sociais) e informações sobre exposições e possíveis fatores de confusão	<ul style="list-style-type: none"> • Descreva a porcentagem de cada vacina contra a COVID-19 usada na população do estudo • Relate o número de participantes que receberam apenas uma dose do esquema de duas doses e se foram administradas vacinas diferentes em cada dose • Descreva a prevalência sorológica da população do estudo, se disponível
		b) Indique o número de participantes com os dados faltantes para cada variável de interesse	
		c) Estudo de coorte: resuma o tempo de acompanhamento (por exemplo, média e tempo total)	
Dados de desfechos	15	Estudo de coorte: relate o número de eventos de desfecho ou medidas resumidas ao longo do tempo Estudo de caso-controle: relate os números em cada categoria de exposição ou medidas resumidas de exposição	<ul style="list-style-type: none"> • Descreva o número/porcentagem de testes que foram PCR, teste rápido de antígeno, outro • Relate as informações genômicas da COVID-19 entre as falhas da vacina, se disponíveis; particularmente as variantes de preocupação
Resultados principais	16	a) Forneça estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas por fatores de confusão e sua precisão (por exemplo, IC de 95%); deixe claro para quais fatores de confusão foram ajustadas e por que foram incluídas	<ul style="list-style-type: none"> • Relate a EV ajustada e IC de 95% por tipo de vacina • Relate a EV ajustada e IC de 95% para grupos-alvo separadamente, se houver poder suficiente • Reporte estatísticas de heterogeneidade para dados agrupados
		b) Relate os limites da categoria quando as variáveis contínuas forem categorizadas	
		c) Se for relevante, cogite traduzir as estimativas de risco relativo em risco absoluto por um período de tempo significativo	
Outras análises	17	Relate outras análises feitas, por exemplo análises de subgrupos e interações e análises de sensibilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Relate a EV estratificada por idade e as estimativas de IC de 95% separadamente • Relate a EV e IC de 95% separadamente entre aqueles com uma dose, duas doses e pelo menos uma dose de vacina contra a COVID-19 • Relate a EV e IC de 95% separadamente por variante SARS-CoV-2 se.º houver poder suficiente

Lista de verificação STROBE (106) e elementos adicionais recomendados para relatórios de estudos de EV para COVID-19 (continuação)

Seção/tópico	STROBE Item n.º	STROBE	Estudos de EV para COVID-19
Discussão			
Resultados importantes	18	Resuma os principais resultados com referência aos objetivos do estudo	
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, levando em consideração as possíveis fontes de viés ou imprecisão. Discuta a direção e a magnitude de qualquer tendência em potencial.	<ul style="list-style-type: none"> • Discuta especificamente os potenciais vieses que afetam os estudos de EV para COVID-19, incluindo o viés de busca de cuidados de saúde, o viés de classificação incorreta, o viés de diagnóstico.
Interpretação	20	Dê uma interpretação geral cautelosa dos resultados, levando em conta os objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.	<ul style="list-style-type: none"> • Explique as possíveis diferenças no estudo de EV em relação à eficácia obtida em ensaios clínicos relevantes (por exemplo, grupo-alvo diferente, desfecho diferente, fatores do sistema de vacinação).
Generalizabilidade	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados do estudo.	<ul style="list-style-type: none"> • A prevalência sorológica basal foi diferente da de outros locais? • Variante viral predominante encontrada em outros locais?
Outras informações			
Financiamento	22	Forneça a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo e, se aplicável, para o estudo original no qual o presente artigo se baseia.	

Observação: Tabela modificada de obra não publicada pelo Grupo de Trabalho da OMS sobre Padrões de Relatórios Observacionais de Efetividade de Vacinas contra a Gripe, 2017.

