

MINISTÉRIO DA SAÚDE

# PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19



Brasília

10/12/2020



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis  
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

# **PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19**

Brasília  
10/12/2020

**Ministro da Saúde**

Eduardo Pazuello

**Secretário Executivo**

Élcio Franco

**Diretor de Logística**

Roberto Ferreira Dias

**Secretário de Atenção Primária à Saúde**

Raphael Câmara Medeiros Parente

**Secretário de Atenção Especializada à Saúde**

Luiz Otávio Franco Duarte

**Secretária de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**

Mayra Pinheiro

**Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde**

Hélio Angotti Neto

**Secretário Especial de Saúde Indígena**

Robson Santos Da Silva

**Secretário de Vigilância em Saúde**

Arnaldo Correia Medeiros

**Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis**

Laurício Monteiro Cruz

**Diretor Substituto do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis**

Marcelo Yoshito Wada

**Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações**

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato

**Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações - substituta**

Adriana Regina Farias Pontes Lucena

**Coordenadora Geral de Laboratórios de Saúde Pública - Substituta**

Carla Freitas

**Coordenadora do Núcleo de Eventos, Cerimonial e Comunicação da SVS**

Eunice de Lima

**Organização:**

Secretaria de Vigilância em Saúde

**Situação Epidemiológica**

Caroline Gava, Victor Bertollo Gomes Porto

**Vacinas covid-19**

Ana Goretti Kalume Maranhão, Victor Bertollo Gomes Porto

**Monitoramento e Orçamento**

Thiago Fernandes

**Operacionalização**

Aline Almeida, Ana Carolina Marreiros, Patrícia S M Freire Glowacki, Priscila Caldeira Alencar de Souza, Sirlene de Fátima Pereira,

**Farmacovigilância**

Sandra Maria Deotti Carvalho

**Estudos Pós Marketing**

Victor Bertollo Gomes Porto, Patrícia Gonçalves Carvalho, Caroline Gava

**Sistema de Informação**

Alexsandra Freire

**Monitoramento, Supervisão e Avaliação**

Antônia Teixeira

**Comunicação**

Eunice Lima, Alexandre Amorim, Aedê Cadaxa, Carolina Daibert, Isabel Aoki, Luana Carvalho, Cadu, Juliana Vieira, Marina Morais, Luciana Melo.

**Revisão:**

Samantha Nascimento

**Projeto gráfico e diagramação:**

Fernanda Almeida

**Elaboração:**

## Colaboração:

Adriane Cruz	Denise Crivelli	Josélia Frade
Akira Homma	Diogo Demarchi	Júlia Diniz
Alessandro Chagas	Eder Gatti Fernandes	Juliana Silva
Alexander R. Precioso	Eduardo David	Julierme Silva
Alexandre Fortes	Eitan Berezin	Kandice Falcão
Alexandre Ribeiro Fernandes	Eliana N. C. de Barros	Lais Picinini Freitas
Alexandre Sampaio Moura	Eliseu Alves Waldman	Leandro Claudio
Amanda S. Silva	Elton Chaves	Lely Guzman
Ana Brito	Ethel Maciel	Leonardo Bastos
Ana Catarina Melo	Eucilene Santana	Leonel Almeida
Ana Maria Jansen	Evanilde Fernandes Costa Gomides	Lessandra Michelin
Ana Rosa Santos	Expedito Luna	Letícia Kegele Lignani
Antonio Boing	Felipe Bergo	Letícia Schiavo
Antonio Carlos Rosa de Oliveira Junior	Felipe Fagundes Soares	Lígia Kerr
Antonio Luis Eiras Falcão	Felipe Ferré	Lily Yin Wckx
Antonio Pacheco	Fernanda Maciel Rebelo	Lívia Regina Nogueira dos Santos
Beatriz Lott	Fernando Albuquerque	Luciene Fontes Schluckebier Bonan
Breno Reis	Fernando Avendanho	Luís Felipe Cunha Sardenberg Bastos
Brigida Sacramento	Fernanda Simioni	Marcela Alvarenga
Camile Giaretta Sachetti	Flávia M. Cruz	Marcelo Ferreira da Costa Gomes
Carla Domingues	Gabriel Freitas	Marcelo Voegler de Moraes
Carla Ulhoa André	Gabriel Pereira	Marcia Thereza Couto
Carolina Daibert	Gecilmara Salviato Pileggi	Marco Aurelio Safadi
Cassio Ribeiro	Helena Keico Sato	Marcus Vinícius Carvalho
Cejana Brasil Cirilo Passos	Henrique Nixon	Maria Beatriz Lucchesi
Claudia Torres Codeço	Herbert Charles Silva Barros	Maria de Los Angeles Cortes
Claudio Struchiner	Hillegonda Maria Dutih Novaes	Maria de Lourdes de Sousa Maia
Cleones hostins	Ida Françaço	Maria Fernanda Thees
Cristiana Toscano	Isabel Lopes	Maria Isabel de Moraes Pinto
Cristiane Pantaleão	Jadher Percio	Mariana Pedrosa
Daniel Antunes Maciel Villela	Jaline Alves Cabral da Costa	Marilda Mendonça Teixeira de Siqueira
Daniela Albuquerque	Jarbas Silveira	Mariana Ongaratto Fauth
Daniela Marreco Cerqueira	Jenifer Dantas	Mayra M.M. de Oliveira
Deborah Fabres	João Geraldo Júnior	Michael Oliveira
Deise Marinho	Jorge Kalil	Miriam Livorati
	José Cássio de Moraes	
	José Cerbino Neto	

Narcelio Alves Costa	Regina Flauzino	Stefano Codenotti
Natasha Shhessarenko Fraife Barreto	Renata Aline de Andrade	Tacila Pires Mega
Nelio Aquino	Renata Arruda Vieira	Tatiana Guimarães Noronha
Nereu Henrique Mansano	Renata Rebelo	Tazio Vanni
Noeli Bueno	Renate Mohrdieck	Thaiza Sousa
Olindo Assis Martins Filho	Renato Kfourir	Thiago Fernandes
Oswaldo Gonçalves Cruz	Silva Karla	Vanessa Infante
Patrícia Oliveira Mouta	Rosangela Bello	Vera Gattas
Paula Gundim	Rosana Richtmann	Victor Borges Codevar
Pedro Madero	Rosangela Treichel	Virna Liza Preira Chavesa Hildebrand
Priscila Azevedo Souza	Sandra A. Moreira G. Monteiro	Vitória Ramos
Priscila Passos	Sandro Terabe	Wellington Barros
Rafael Dhalia	Sergio Cimerman	
Raquel Lana	Solange Dourado Andrade	

Sugestões, Dúvidas e Colaborações

Endereço: SRTVN, Quadra 701, Bloco D, Ed. PO 700, 6º andar-CGPNI

Brasília/DF. CEP 70.719-040

Fones: 61 3315-3874

Endereço eletrônico: [cgpni@saude.gov.br](mailto:cgpni@saude.gov.br)

Nos estados: Coordenações Estaduais de Imunizações/Secretarias Estaduais de Saúde

Nos municípios: Secretarias Municipais de Saúde, Postos de Vacinação, Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.

Nota: Assessoria de Imprensa e Comunicação do Ministério da Saúde: responsável pela ativação do plano de comunicação de crise e definição do porta-voz.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): responsável pelo registro e liberação do uso da vacina covid-19

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Plataformas tecnológicas utilizadas para vacinas covid-19	<b>18</b>
<b>Quadro 2.</b> Resumo dos principais dados das vacinas em fase 3 de pesquisa clínica	<b>19</b>
<b>Quadro 3.</b> População prioritária para vacinação contra a covid-19 e estimativa de número de doses necessárias em cada fase e percentual de perda operacional (5%) (AstraZeneca)	<b>24</b>
<b>Quadro 4.</b> Calendário Mensal de Atividades da Equipe de Treinamento.	<b>33</b>
<b>Quadro 5.</b> Informações necessárias para construção de indicadores para monitoramento	<b>41</b>
<b>Quadro 6.</b> Indicadores de intervenção	<b>42</b>

## LISTA DE FIGURA

<b>Figura 1.</b> Organização da Rede de Frio Nacional	<b>22</b>
<b>Figura 2.</b> Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 1	<b>37</b>
<b>Figura 3.</b> Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 2	<b>37</b>
<b>Figura 4.</b> Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 3	<b>38</b>
<b>Figura 5.</b> Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 4	<b>38</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANEEL	Agência Nacional de Energia Elétrica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CGLOG	Coordenação Geral de Logística de Insumos Estratégicos para Saúde
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COAD	Coordenação de Armazenagem e Distribuição Logística de Insumos Estratégicos para a Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DEC	Duração Equivalente de Interrupção por Unidade Consumidora
DEIDT	Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
EAPV	Evento Adverso Pós Vacinação
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
E-SUS	Estratégia de Reestruturação de Informações do Sistema Único de Saúde
FEC	Frequência Equivalente de Interrupção por Unidade Consumidora
FMEA	Adequação das técnicas de análise de modo e efeito de falha
FMECA	Efeito e criticidade de falha
GAB	Gabinete
GELAS	Gerência de Laboratórios de Saúde Pública
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
GGFIS	Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária
HFMEA	Health Failure Modes and Effects Analysis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – Inmetro
IPEA	Pesquisa Econômica Aplicada
IVS	Vulnerabilidade Social
MERS	Síndrome Respiratória Aguda do Médio Oriente
MS	Ministério da Saúde
NOTIVISA	Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
NPR	Número de Priorização de Risco
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
REDE - CIEVS	Centros de Informações Estratégicas e Resposta em Vigilância em Saúde
REF	Referências
SARS	Síndrome Respiratória Aguda
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SESAI	Secretaria Especial de Saúde Indígena
SG	Síndrome Gripal
SIVEP - GRIPE	Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UF	Unidades Federativas

# 1. SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>PÚBLICO-ALVO .....</b>	<b>13</b>
<b>PRINCIPAIS PREMISSAS DO PLANO .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS DO PLANO .....</b>	<b>15</b>
Objetivo geral.....	15
Objetivos específicos .....	15
<b>2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO-ALVO PARA VACINAÇÃO.....</b>	<b>16</b>
2.1. Novo Coronavírus: Aspectos Epidemiológicos .....	16
2.2. Caracterização de Grupos de Risco para agravamento e óbito pela covid-19.....	16
<b>3. VACINAS covid-19 .....</b>	<b>17</b>
3.1. Plataformas tecnológicas das vacinas covid-19 em produção.....	18
3.2. Vacinas candidatas em fase 3:.....	19
3.3. Estrutura do Programa Nacional de Imunizações.....	21
3.4. Objetivos da Vacinação e Grupos Prioritários .....	23
3.5. Grupos Prioritários a serem vacinados e estimativa de vacinas necessárias.....	24
<b>4. FARMACOVIGILÂNCIA.....</b>	<b>26</b>
4.1. Precauções e Contraindicações à administração da vacina .....	28
<b>5. SISTEMAS DE INFORMAÇÕES .....</b>	<b>29</b>
5.1. Gestão da Informação.....	31
<b>6. OPERACIONALIZAÇÃO PARA VACINAÇÃO .....</b>	<b>31</b>
6.1. Mecanismo de Gestão .....	31

6.2.	Planejamento para operacionalização da vacinação.....	32
6.3.	Logística para a distribuição de vacinas.....	34
6.4.	Armazenamento.....	39
<b>7.</b>	<b>Monitoramento, Supervisão e Avaliação .....</b>	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>Orçamento para Operacionalização da Vacina .....</b>	<b>43</b>
<b>9.</b>	<b>ESTUDOS PÓS mARKETING .....</b>	<b>43</b>
<b>10.</b>	<b>COMUNICAÇÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>11.</b>	<b>ENCERRAMENTO DA CAMPANHA .....</b>	<b>49</b>
	<b>REFERÊNCIAS CONSULTADAS.....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>63</b>
	DEFINIÇÕES DA CADEIA DE FRIO.....	63
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>64</b>
	ANEXO I. Documento técnico das vacinas covid-19 em fase 3 de desenvolvimento (documento atualizado em novembro de 2020).....	64
	ANEXO II. Descrição dos grupos prioritários e recomendações para vacinação. ....	80
	ANEXO III .....	82
	ANEXO IV.....	84
	ANEXO V - Perguntas de pesquisa e desenhos de estudo para fase de monitoramento pós marketing.....	87

## APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde (MS), por meio do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis e da Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), apresenta o plano para operacionalização da vacinação contra a covid-19 no país, como medida adicional na resposta ao enfrentamento da doença, tida como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), mediante ações de vacinação nos três níveis de gestão.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) é responsável pela política nacional de imunizações e tem como missão reduzir a morbimortalidade por doenças imunopreveníveis, com fortalecimento de ações integradas de vigilância em saúde para promoção, proteção e prevenção em saúde da população brasileira.

Para elaboração deste plano, o Ministério da Saúde instituiu a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis por meio da Portaria GAB/SVS nº 28 de 03 de setembro de 2020 com a Coordenação da Secretaria de Vigilância em Saúde, composta por representantes desse Ministério e de outros órgãos governamentais e não governamentais, assim como Sociedades Científicas, Conselhos de Classe e especialistas com expertise na área, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems).

O plano encontra-se organizado em 10 eixos, a saber:

- 1) Situação epidemiológica e definição da população-alvo para vacinação;
- 2) Vacinas covid-19;
- 3) Farmacovigilância
- 4) Sistemas de Informações
- 5) Operacionalização para vacinação
- 6) Monitoramento, Supervisão e Avaliação
- 7) Orçamento para operacionalização da vacinação
- 8) Estudos pós-marketing
- 9) Comunicação
- 10) Encerramento da Campanha de Vacinação

As diretrizes definidas neste plano visam apoiar as Unidades Federativas (UF) e Municípios no planejamento e operacionalização da vacinação contra a doença. O êxito dessa ação será possível mediante o envolvimento das três esferas de gestão em esforços coordenados no Sistema Único de Saúde (SUS), mobilização e adesão da população à vacinação.

Destaca-se que as informações contidas neste plano serão atualizadas conforme o surgimento de novas evidências científicas, conhecimentos acerca das vacinas, cenário epidemiológico da covid-19, em conformidade com as fases previamente definidas e aquisição dos imunizantes após aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

## **PÚBLICO-ALVO**

Este documento é destinado aos responsáveis pela gestão da operacionalização e monitoramento da vacinação contra a covid-19 das instâncias federal, estadual, regional e municipal, bem como aos parceiros que prestam o suporte necessário. De elaboração do Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações, este documento tem por objetivo instrumentalizar as instâncias gestoras na operacionalização da vacinação contra a covid-19.

## **PRINCIPAIS PREMISSAS DO PLANO**

- Este plano foi elaborado em consonância com as orientações globais da Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS).
- Atualmente as vacinas covid-19 encontram-se em estudos de fase 3, e não há ainda uma vacina registrada e licenciada no país.
- Algumas definições contidas neste plano são dinâmicas, condicionadas às características e disponibilidade das vacinas que forem licenciadas, e precisarão ser ajustadas, como, por exemplo, grupos prioritários, população-alvo, treinamento e estratégias para vacinação.

## INTRODUÇÃO

A covid-19 é a maior pandemia da história recente da humanidade causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que causa infecção respiratória aguda, potencialmente grave. Trata-se de uma doença de elevada transmissibilidade e distribuição global. A transmissão ocorre principalmente entre pessoas por meio de gotículas respiratórias ou contato com objetos e superfícies contaminadas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 40% das pessoas têm a forma leve ou moderada da doença, porém aproximadamente 15% delas desenvolvem a doença severa necessitando de suporte de oxigênio. Tem-se ainda que 5% da população que é afetada com a forma crítica da doença e pode vir a desenvolver além das complicações respiratórias, complicações sistêmicas como trombose, complicações cardíacas e renais, sepse e choque séptico.

Para conseguir atingir o objetivo de interrupção de transmissão da doença sem colapso dos serviços de saúde haveria a necessidade de adoção de medidas de distanciamento social com duração de 1 a 2 anos, resultando em impacto econômico e social para o país. Para minimizar esse impacto, diversos países e empresas farmacêuticas estão empreendendo esforços na produção de uma vacina segura e eficaz contra a covid-19.

O Brasil já garantiu 300 milhões de doses de vacinas covid-19 por meio dos acordos:

- Fiocruz/AstraZeneca - 100,4 milhões de doses, até julho/2020 + 30 milhões de doses/mês no segundo semestre;
- Covax Facility - 42,5 milhões de doses;
- Pfizer - 70 milhões de doses (em negociação).

O Ministério da Saúde está fazendo prospecção de todas as vacinas e sediou encontros com representantes de diversos laboratórios que possuem vacinas em fase III de pesquisa clínica, para aproximação técnica e logística.

Cabe destacar que para incorporação da nova vacina no Calendário Nacional de Vacinação faz-se necessária a aprovação da vacina pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) quer por processo de submissão regular ou emergencial, bem como a recomendação de incorporação desta tecnologia pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

## **OBJETIVOS DO PLANO**

### **Objetivo geral**

Estabelecer as ações e estratégias para a operacionalização da vacinação contra a covid-19 no Brasil.

### **Objetivos específicos**

- Apresentar a população-alvo e grupos prioritários para vacinação;
- Otimizar os recursos existentes por meio de planejamento e programação oportunas para operacionalização da vacinação nas três esferas de gestão;
- Instrumentalizar estados e municípios para vacinação contra covid-19.

## **2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO-ALVO PARA VACINAÇÃO**

### **2.1. Novo Coronavírus: Aspectos Epidemiológicos**

Desde o início de 2020, a covid-19 dispersou-se rapidamente pelo mundo todo e até 09 de dezembro de 2020, já haviam sido confirmados mais 67,7 milhões de casos de covid-19, incluindo mais de 1,5 milhões de óbitos, reportados pela OMS. Na região das Américas, no mesmo período, foram confirmados mais de 28,8 milhões de casos e mais de 756 mil óbitos de covid-19.

No Brasil, até 09 de dezembro de 2020 foram confirmados mais de 6,7 milhões de casos da covid-19, 178 mil óbitos e 5,9 milhões de recuperados. Até o final do mês de outubro de 2020, foram notificados cerca de 860 mil casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados, com mais de 50% dos casos confirmados para covid-19 (n=465.092).

### **2.2. Caracterização de Grupos de Risco para agravamento e óbito pela covid-19**

Estudos identificaram que determinadas condições e/ou comorbidades elevam o risco para o desenvolvimento de formas graves da doença como: idade superior a 60 anos; diabetes mellitus; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; hipertensão; indivíduos transplantados de órgãos sólidos; anemia falciforme; câncer; obesidade grave (IMC $\geq$ 40); e populações indígenas.

A análise do perfil dos casos hospitalizados ou óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por covid-19 no Brasil, notificados até agosto de 2020 no Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), quando comparados com a população geral brasileira identificou maior risco (sobre risco – SR) para hospitalização por SRAG em indivíduos a partir da faixa etária de 45 a 49 anos de idade (SR=1,1), já para óbito, o risco aumentado apresenta-se a partir da faixa etária de 55 a 59 anos (SR=1,5).



Destaca-se que a partir de 60 anos o SR tanto para hospitalização quanto para óbito por covid-19 apresentou-se maior que 2 vezes, com aumento quanto maior a faixa etária, chegando a 8,5 para hospitalização e 18,3 para óbito entre idosos com 90 anos e mais.

Ainda, nos dados analisados, dentre as comorbidades com risco elevado de hospitalizações, identificou-se diabetes mellitus (SR = 4,2), doença renal crônica (SR = 3,2) e outras pneumopatias crônicas (SR= 2,2). Os mesmos fatores de risco foram observados para os óbitos, com SR geral de 5,2; 5,1 e 3,3 para diabetes mellitus, doença renal crônica, e outras pneumopatias crônicas, respectivamente.

### **3. VACINAS COVID-19**

No atual cenário de grande complexidade sanitária mundial, uma vacina eficaz e segura é reconhecida como a solução para o controle da pandemia, e vem gerando grande expectativa na população mundial, com inúmeros países, empresas, instituições de pesquisa e cientistas globalmente envolvidos no desenvolvimento de vacinas candidatas em uma escala e velocidade sem precedentes.

De acordo com o panorama da OMS, atualizado em 10 de dezembro de 2020, existem 52 vacinas covid-19 candidatas em fase de pesquisa clínica e 162 candidatas em fase pré-clínica de pesquisa. Das vacinas candidatas em estudos clínicos, 13 em ensaios clínicos fase 3 para avaliação de eficácia e segurança, a última etapa antes da aprovação pelas agências reguladoras e posterior imunização da população. No Brasil, o registro e licenciamento de vacinas é de atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, pautados na Lei nº 6.360/1976 e regulamentos técnicos como a RDC nº 55/2010.

O detalhamento da produção, estudos em desenvolvimento e marcos regulatórios encontra-se descrito no documento técnico das vacinas em fase 3 (Anexo I).

### 3.1. Plataformas tecnológicas das vacinas covid-19 em produção

**Quadro 1. Plataformas tecnológicas utilizadas para vacinas covid-19**

Tipo de Vacina	Descrição	Prós	Contra	Exemplo
Vacinas de Vírus Inativado	Versão inativada do patógeno alvo. O vírus é detectado pelas células imunes, mas não consegue causar doença.	Induz uma forte resposta imunológica.	Requer muitos vírus.	Sinovac, Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products e Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products.
Viva-atenuada	Composta por uma versão viva, mais enfraquecida, do patógeno-alvo.	Mesma resposta que infecção natural.	Não recomendado para gestantes e imunocomprometidos.	
Vacinas de vetor viral (replicante e não replicante)	Vírus geneticamente fabricado ou modificado para conter antígenos do patógeno-alvo. Quando o ácido nucleico é inserido nas células humanas, elas produzem cópias da proteína do vírus, que estimulam uma resposta de proteção por parte do sistema imunológico do hospedeiro.	Desenvolvimento rápido.	Exposição prévia ao vetor viral pode reduzir a imunogenicidade.	Oxford/AstraZeneca (adenovírus de chimpanzé); CanSino (adenovírus humano 5 - Ad5); Janssen/J&J (adenovírus humano 26 – Ad26) e Gamaleya (adenovírus humano 26 – Ad26 na primeira dose seguindo de adenovírus humano 5 - Ad5 na segunda dose).
Vacinas de ácido nucleico	As vacinas de RNA ou DNA incluem uma proteína do patógeno-alvo, que permite uma resposta imune. Quando o ácido nucleico é inserido em células humanas, o RNA ou DNA é convertido em antígenos.	Forte imunidade celular, desenvolvimento rápido.	Resposta de anticorpos relativamente baixa.	Moderna/NIH e Pfizer/BioNTec.
Vacina e partículas semelhantes ao vírus	Cápsulas virais vazias semelhantes ao patógeno-alvo,	Rápida e relativamente barata.	Pode ser menos imunogênica.	Medicago Inc.

	sem material genético. As cápsulas virais estimulam uma resposta de proteção por parte do sistema imunológico do hospedeiro.			
Vacinas de subunidade proteica	Essas vacinas usam fragmentos do patógeno-alvo que são importantes para a imunidade.	Podem ter menos efeitos colaterais que vírus inteiro.	Pode ser um processo pouco imunogênico e complexo.	Novavax

Fonte: Documento de orientação para o plano nacional de operacionalização da vacinação contra covid-19. OMS.

### 3.2. Vacinas candidatas em fase 3:

O quadro abaixo traz um resumo dos dados disponíveis até a data da atualização deste documento a respeito das diferentes vacinas em estudos de fase 3. Dados detalhados das vacinas com previsão de aquisição pelo Ministério da Saúde encontram-se descritos abaixo, dados adicionais sobre as demais vacinas encontram-se no Anexo I deste documento.

**Quadro 2. Resumo dos principais dados das vacinas na fase 3 de pesquisa clínica.**

Vacina	Plataforma	País e número Participantes	Faixa etária	Esquema Vacinal	Via de aplicação	Conservação	Link de acesso ao protocolo clínico registrado
1. Coronavac	Inativada	Brasil (13.060)	> 18 anos	2 doses, intervalo 14 dias	IM	2°C a 8°C	Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed covid-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals - Full Text View - ClinicalTrials.gov <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508075">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508075</a>
		Indonésia (1.620)	18-59 anos				Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (covid-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov
		Turquia (13.000)	18-59 anos				

2. Wuhan Institute of Biological (cepa WIV 04)	Inativada	Emirados Árabes (15.000)	> 18 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	2°C a 8°C	<a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=56651">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=56651</a>
		Marrocos (600)	> 18 anos				<a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=62581">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=62581</a>
3. Beijing Institute of Biological Products (cepa HB02)	Inativada	Argentina (3.000)	18-85 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	2°C a 8°C	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity and Safety of the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (covid-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov
4. Novavax (NVX-CoV 2373)	Subunidade proteica	Inglaterra (15.000)	18-84 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	2°C a 8°C	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995</a>
5. CanSino Biological Inc (Ad5-nCoV)	Vetor viral não replicante	Paquistão (40.000)	> 18 anos	1 dose	IM	2°C a 8°C	Phase III Trial of A covid-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above - Full Text View - ClinicalTrials.gov
		Rússia (500)	18-85 anos				Clinical Trial of Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector) Against covid-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov
6. Janssen (Ad26.CO V2.S)	Vetor viral não replicante	EUA (60.000)	> 18 anos	2 doses, intervalo 56 dias	IM	2°C a 8°C (3 meses)	A Study of Ad26.CO2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated covid-19 in Adult Participants - Full Text View - ClinicalTrials.gov
7. University of Oxford/AstraZeneca (ChAdOx 1 noV-19)	Vetor viral não replicante	Brasil (2.000)	18-59 anos	1 dose	IM		<a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424">http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424</a>
		Brasil (5.000)	> 18 anos	1 ou 2 doses, intervalo 4-12 semanas	IM	2°C a 8°C	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04536051">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04536051</a>
		EUA (40.051)	> 18 anos	2 doses, intervalo 28 dias	IM		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746</a>

8. Gamaleya Research Institute (Gam-covid-Vac)	Vetor viral não replicante (rAd 26-S+rAd5-S)	Rússia (40.000)	> 18 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	-18°C (uma formulação e 2°C a 8°C (liofilizada)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396</a>
9. Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma (BNT162b2)	mRNA que codifica SARS-CoV-2 (SaRNA)	EUA, Brasil, Argentina (43.998)	> 12 anos	2 doses, intervalo 21 dias		-70°C e 2°C a 8°C (até 5 dias)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728</a>
10. NIAID Vaccine Research Center/Moderna (mRNA-1273)	RNA mensageiro	EUA (30.000)	> 18 anos	2 doses, intervalo 29 dias	IM	-20°C por (até 6 meses) e 2°C a 8°C (até 30 dias)	A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent covid-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov
11. Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	CHO cell (células de ovário de hamster)	China (900)	18-59 anos	2 ou 3 doses, intervalo 28, 56 dias	IM		<a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=64718">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=64718</a>
12. Bharat Biotech	Inativada	Índia (1.125)	12-65 anos	2 doses, intervalo 28 dias	IM	2°C a 8°C	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481</a>
13. Medicago Inc.	vacina covid-19 de partículas semelhantes a coronavírus	Canadá (180)	18-55 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697</a>

### 3.3. Estrutura do Programa Nacional de Imunizações

#### 3.3.1. Programa Nacional de Imunizações

O Brasil possui o maior programa de vacinação do mundo, sendo reconhecido nacional e internacionalmente. O Programa Nacional de Imunizações atende atualmente 212 milhões de pessoas. Criado em 18 de setembro de 1973, o PNI é um patrimônio do estado brasileiro, mantido pelo comprometimento e dedicação de

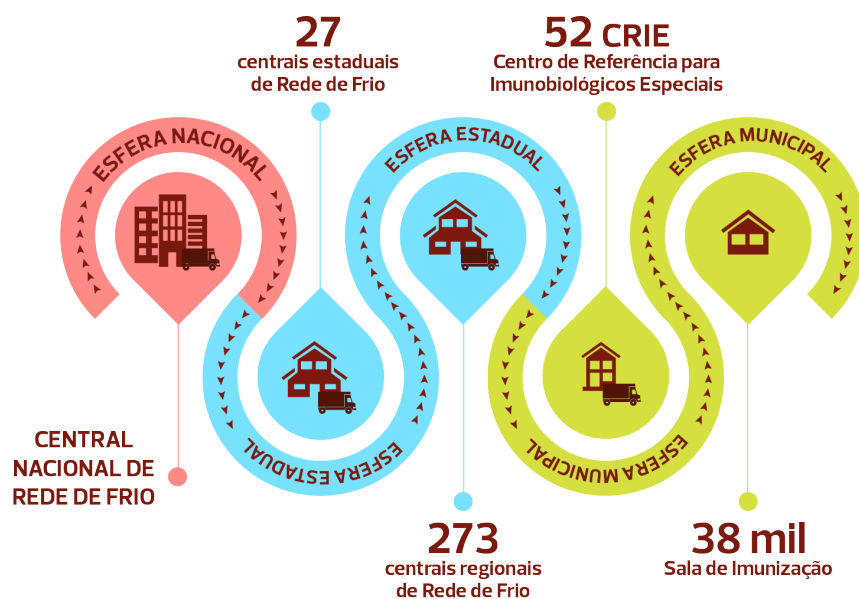
profissionais de saúde, gestores e de toda população. Com 47 anos de ampla expertise em vacinação em massa, está preparado para promover a vacinação contra a covid-19.

### 3.3.2. Organização da Rede de Frio Nacional

A Rede de Frio nacional (Figura 1) organiza-se em 5 (cinco) instâncias, viabilizando a adequada logística das aproximadamente 300 milhões de doses de imunobiológicos distribuídas anualmente pelo PNI, para o alcance da cobertura vacinal em todo o território nacional. Calcula-se, em média, 114.101 vacinadores atuantes nos pontos de vacinação. São partes dessa estrutura:

- 1 central nacional; 27 centrais estaduais; 273 centrais regionais e aproximadamente 1883 centrais municipais;
- 38 mil salas de vacinas, podendo chegar a 50 mil postos de vacinação em períodos de campanhas;
- 52 Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE);

**Figura 1 - Organização da Rede de Frio Nacional (Fonte: Adaptado Manual de Rede de Frio, 2017).**



As centrais de rede de frio são organizadas por portes variados de I à III (Portaria nº2.682/2013), de acordo com a população, que reflete a demanda de doses e, conseqüente, volume de armazenamento das estruturas. As salas de imunização, instância local, têm seu porte definido segundo RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002 e os CRIE em consonância com a Portaria nº48 de 28 de julho de 2004.

A depender do porte da unidade de rede de frio são utilizadas câmaras frias de infraestrutura, ou câmara refrigerada para o armazenamento dos imunobiológicos. Em esforço convergente das diversas esferas de gestão, desde de 2012 a rede de frio do país vem substituindo a utilização de refrigeradores domésticos pelos equipamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

### **3.3.3. Cadeia de frio**

A cadeia de frio mantém rigoroso monitoramento e controle da temperatura, desde as plantas produtoras até a instância local, onde acontece a vacinação dos usuários. A cada exposição acumulada da vacina a temperaturas mais quentes ou mais frias, ou ainda à luz, em qualquer etapa da cadeia, há uma perda de potência que não poderá ser restaurada. As vacinas que contêm adjuvante de alumínio, quando expostas à temperatura abaixo de +2°C, podem ter perda de potência em caráter permanente (Manual Rede de Frio, 2017).

No que diz respeito às novas tecnologias que exigem *Ultra Low Temperature* (ULT), está em estudo pelo Ministério da Saúde soluções para a viabilização da adequada incorporação dos imunizantes que demandam tais condições.

### **3.4. Objetivos da Vacinação e Grupos Prioritários**

A interrupção da circulação da covid-19 no território nacional depende de uma vacina altamente eficaz sendo administrada em parcela expressiva da população (>70%). Em um momento inicial, onde não existe ampla disponibilidade da vacina no mercado mundial, o objetivo principal da vacinação é contribuir para a redução de morbidade e mortalidade pela covid-19, de forma que existe a necessidade de se estabelecer grupos prioritários.

Nesse cenário, os grupos de maior risco para agravamento e óbito, caso venham a se infectar, devem ser priorizados. Além disso, no contexto pandêmico que se vive, com a grande maioria da população ainda altamente susceptível à infecção pelo vírus, também é prioridade a manutenção do funcionamento e da força de trabalho dos serviços de saúde incluindo os trabalhadores da saúde entre os grupos prioritários para vacinação contra a covid-19.

### 3.5. Grupos Prioritários a serem vacinados e estimativa de vacinas necessárias

Os grupos prioritários foram definidos conjuntamente com as áreas técnicas do Ministério da Saúde e colaboradores no âmbito da Câmara Técnica Assessora, estabelecendo os critérios a serem adotados por ocasião da vacinação, conforme quadro 3.

Mediante o objetivo proposto, com base na avaliação dos grupos de risco e, cronograma e quantitativo já firmado com a vacina AstraZeneca/Fiocruz elencou-se grupos prioritários para vacinação contra a covid-19 (Quadro 3). É importante destacar que conforme disponibilidade de vacinas, desenvolvimento e finalização dos estudos, aprovação da Anvisa e incorporação dos imunobiológicos no Sistema Único de Saúde (SUS), a população-alvo da vacinação poderá ser redefinida. Será necessário ainda observar eventuais contraindicações para cada vacina incorporada.

**Quadro 3. População prioritária para vacinação contra a covid-19, estimativa de número de doses necessárias em cada fase e percentual de perda operacional (5%) (AstraZeneca)**

Fases	População-alvo	Pop. Estimada <sup>1</sup>
1 <sup>a</sup>	Trabalhadores de Saúde	5.886.718
	Pessoas de 80 anos e mais	4.266.553
	Pessoas de 75 a 79 anos	3.480.532
	Pessoas de 60 anos ou mais institucionalizadas	198.249
	Indígenas <sup>2</sup>	410.348
	Número de doses estimada (esq. 2 doses) + 5% de perda	29.909.040
2 <sup>a</sup>	Pessoas de 70 a 74 anos	5.174.382
	Pessoas de 65 a 69 anos	7.081.676



	Pessoas de 60 a 64 anos	9.091.902
	Número de doses estimada (esq. 2 doses) + 5% de perda	44.830.716
	<b>Subtotal doses fase 1 e 2 (considerando doses e 5% de perda)</b>	<b>74.739.756</b>
	Comorbidades <sup>3</sup>	
3 <sup>a</sup>	Diabetes mellitus; hipertensão; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; câncer; obesidade grave (IMC≥40)	12.661.921
	Número de doses estimada (esq. 2 doses) + 5% de perda	26.590.034
	<b>Subtotal doses fase 1, 2 e 3 (considerando 2 doses e 5% de perda)</b>	<b>101.329.790</b>
	Professores, nível básico ao superior	2.344.373
4 <sup>a</sup>	Forças de Segurança e Salvamento	850.496
	Funcionários do sistema prisional	144.451
	Número de doses estimada (esq. 2 doses) + 5% de perda	7.012.572
	<b>Total de doses grupos prioritários (considerando 2 doses e 5% de perda)</b>	<b>108.342.362</b>

<sup>1</sup> Denominadores em revisão.

<sup>2</sup> Indígenas com 18 anos ou mais atendidos pelo Subsistema de Atenção à Saúde Indígena. (SIASI/SESAI 27-nov-2020)

<sup>3</sup> Comorbidades em pessoas com 18 anos ou mais; hipertensão de difícil controle ou com complicações/lesão de órgão-alvo; Câncer com diagnóstico nos últimos 5 anos.

**Fonte:** CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Vale ressaltar que os grupos previstos são preliminares, passíveis de alteração a depender das indicações da vacina após aprovação da Anvisa, assim como as possíveis contraindicações. Destaca-se ainda que há outros grupos populacionais considerados prioritários, a serem incluídos dentre as fases apresentadas, discutidos no âmbito da câmara técnica, a exemplo das populações Ribeirinhas e Quilombolas, cuja estimativa populacional está em atualização pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para avaliação de qual fase esses grupos estarão inseridos, de acordo com o cenário de disponibilidade de vacinas e estratégia de vacinação.

Considerando os grupos prioritários, as medidas de distanciamento social, além das capacidades instaladas dos serviços de saúde, a estratégia nacional de vacinação será realizada em etapas. Os detalhamentos da descrição dos grupos prioritários e recomendações para vacinação encontram-se no anexo II.

Destaca-se ainda que há intenção de oferta da vacina covid-19 à toda a população brasileira para qual o imunobiológico esteja licenciado, de maneira escalonada considerando primeiramente a manutenção dos serviços essenciais.

## 4. FARMACOVIGILÂNCIA

Frente à introdução de novas vacinas de forma acelerada, usando novas tecnologias de produção e que serão administradas em milhões de indivíduos, pode haver um aumento no número de notificações de eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Assim, torna-se premente o fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica e sanitária no Brasil, em especial no manejo, identificação, notificação e investigação de EAPV por profissionais da saúde.

Portanto, o Ministério da Saúde elaborou Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV) - em fase de aprovação - acordado entre a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e a Anvisa. Este documento será utilizado como referência para a vigilância de eventos adversos pós-vacinação covid-19 com os demais protocolos já existentes.

O Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação é composto pelas seguintes instituições:

1. Ministério da Saúde: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações/DEVIT/SVS/MS;
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Gerência de Farmacovigilância (GFARM), Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS/DIRE4/ANVISA);
3. Secretarias Estaduais/Distrital de Saúde: Vigilâncias Epidemiológica e Sanitária e Coordenações de Imunização;
4. Secretarias Municipais de Saúde: Vigilâncias Epidemiológica e Sanitária e Coordenações de Imunização;
5. Serviços de referências e contra referências: CRIE, Atenção Primária e Especializada (Serviços de Urgência/Emergência, Núcleos de Vigilância Hospitalares), facilitando desta forma a integração e vigilância ativa dos EAPV.

Para o manejo apropriado dos EAPV de uma nova vacina é essencial contar com um sistema de vigilância sensível para avaliar a segurança do produto e dar resposta rápida a todas as preocupações da população relacionadas às vacinas. Estas atividades requerem notificação e investigação rápida do evento ocorrido. Os três principais componentes de um sistema de vigilância de EAPV são:

- Detecção, notificação e busca ativa de novos eventos;
- Investigação (exames clínicos, exames laboratoriais, etc.) e;
- Classificação final dos EAPV.

Todos os eventos, não graves ou graves, compatíveis com as definições de casos, estabelecidas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, deverão ser notificados, seguindo o fluxo estabelecido pelo PNI.

Todos os profissionais da saúde que tiverem conhecimento de uma suspeita de EAPV, incluindo os erros de imunização (programáticos), como problemas na cadeia de frio, erros de preparação da dose ou erros na via de administração, entre outros, deverão notificar os mesmos às autoridades de saúde, ressaltando-se que o papel a ser desempenhado pelos municípios, estados e Distrito Federal é vital para a plena efetivação do protocolo.

É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas na ficha de notificação/investigação de EAPV do PNI. Destaca-se ainda que na possibilidade de oferta de diferentes vacinas, desenvolvidas por diferentes plataformas, é imprescindível o cuidado na identificação do tipo de vacina suspeita de provocar o EAPV, como número de lote e fabricante.

Atenção especial e busca ativa devem ser dadas à notificação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE), que estão devidamente descritos no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação e, os que não constam do Manual estão descritos no Protocolo. Para os eventos adversos graves, a notificação deverá ser feita em até 24 horas, conforme portaria nº 33, de 14 de julho de 2005.

Caberá aos municípios e estados a orientação e determinação de referências e contrarreferências, em especial para o atendimento especializado terciário no processo de uma vigilância ativa estruturada.

#### **4.1. Precauções e Contraindicações à administração da vacina**

Como a(s) vacina(s) covid-19 não puderam ser testadas em todos os grupos de pessoas, pode haver algumas precauções ou contraindicações temporárias até que surjam mais evidências e se saiba mais sobre a(s) vacina(s) e que seja(m) administrada(s) de forma mais ampla a mais pessoas. Após os resultados dos estudos clínicos de fase 3, essas precauções e contraindicações poderão ser alteradas.

##### **4.1.1. Precauções**

- Em geral, como com todas as vacinas, diante de doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se o adiamento da vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença;
- Não há evidências, até o momento, de qualquer preocupação de segurança na vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável pelo SARS-COV-2. É improvável que a vacinação de indivíduos infectados (em período de incubação) ou assintomáticos tenha um efeito prejudicial sobre a doença. Entretanto, recomenda-se o adiamento da vacinação nas pessoas com infecção confirmada para se evitar confusão com outros diagnósticos diferenciais. Como a piora clínica pode ocorrer até duas semanas após a infecção, idealmente a vacinação deve ser adiada até a recuperação clínica total e pelo menos quatro semanas após o início dos sintomas ou quatro semanas a partir da primeira amostra de PCR positiva em pessoas assintomáticas;
- A presença de sintomatologia prolongada não é contraindicação para o recebimento da vacina, entretanto, na presença de alguma evidência de piora clínica, deve ser considerado o adiamento da vacinação para se evitar a atribuição incorreta de qualquer mudança na condição subjacente da pessoa.

#### 4.1.2. Contraindicações

- Pessoas menores de 18 anos de idade;
- Gestantes;
- Para aquelas pessoas que já apresentaram uma reação anafilática confirmada a uma dose anterior de uma vacina covid-19;
- Pessoas que apresentaram uma reação anafilática confirmada a qualquer componente da(s) vacina(s).

**Atenção:** recomenda-se que, antes de qualquer vacinação, seja verificada nas bulas e respectivo(s) fabricante(s), as informações fornecidas por este(s) sobre a(s) vacina(s) a ser(em) administrada(s).

Ressalta-se que informações e orientações detalhadas encontram-se no Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

#### 4.1.3. Gerenciamento de Resíduos Provenientes da Vacinação

O gerenciamento de resíduos de serviços de saúde no âmbito do PNI deve estar em conformidade com as definições estabelecidas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 222, de 28 de março de 2018, que dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde e a Resolução Conama nº 358, de 29 de abril de 2005, que dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos Resíduos dos Serviços de Saúde (RSS).

## 5. SISTEMAS DE INFORMAÇÕES

Para a campanha nacional de vacinação contra a covid-19 o registro da dose aplicada, será nominal/individualizado. Os registros deverão ser feitos no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) em todos os pontos de vacinação da rede pública e privada de saúde.

Uma solução tecnológica está em desenvolvimento, por meio do DATASUS, com o objetivo de simplificar a entrada de dados e agilizar o tempo médio de realização do

registro do vacinado no SI-PNI, além de considerar aspectos de interoperabilidade com outros Sistemas de Informação e integração com a Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS). Um recurso que será colocado à disposição é o QR-Code para identificar o cidadão a ser vacinado. Este deverá ser gerado pelo próprio cidadão no Aplicativo Conecte SUS.

Vale destacar que o cidadão que faz parte dos grupos prioritários elegíveis para a vacinação, mas que chega ao serviço de saúde sem o seu QR-Code em mãos não deixará de ser vacinado. Para isso, o profissional de saúde terá uma alternativa de busca no SI-PNI, pelo CPF e/ou Cartão Nacional de Saúde (CNS), a fim de localizar o cidadão na base de dados nacional de imunização e tão logo avançar para o ato de vacinar e de execução do registro da dose aplicada.

Algumas alternativas de pré-cadastro da população-alvo estão em discussão, tendo em vista que é provável que tenhamos como grupo prioritário categorias profissionais e portadores de comorbidades, e não somente grupos etários. Bases de dados serão importadas para habilitar o cidadão automaticamente para receber a vacina. Entretanto, caso o cidadão comprove que faz parte do grupo prioritário e não está listado na base de dados do público-alvo, o profissional de saúde poderá habilitá-lo no SI-PNI para receber a vacina. A ausência do nome do cidadão na base de dados do público-alvo não deve ser impedimento para ele receber a vacina, desde que comprove que integra algum grupo prioritário.

No caso das salas de vacina que ainda não estiverem informatizadas e/ou sem uma adequada rede de internet disponível, a nova solução tecnológica perde a chance de uso em tempo oportuno. Para essas, o registro deverá ser nominal e individualizado, com registro tardio no Sistema de Informação. Os dados deverão ser coletados e registrados em formulário contendo as nove variáveis mínimas padronizadas. São elas: CNES - Estabelecimento de Saúde; CPF/CNS do vacinado; Data de nascimento; Sexo; Grupo-alvo (idoso, profissional da saúde, comorbidades, etc.); Data da vacinação; Nome da Vacina/fabricante; Tipo de Dose; e Lote/validade da vacina.

Assim sendo, é imperativo que ocorra uma ampla divulgação do App ConectSUS com comunicações direcionadas aos cidadãos, profissionais de saúde e gestores.

Os serviços de vacinação devem implementar o acolhimento com classificação de fluxo de atendimento dos cidadãos que buscam a vacina a fim de estabelecer uma ordem dos grupos prioritários e de seguimento à vacinação. Os fluxos efetivos estão diretamente associados à satisfação e segurança do paciente e do profissional de saúde. Por exemplo: o cidadão que chega aos serviços de vacinação já com o QR-Code em mãos não deverá entrar na fila de espera para receber a vacina de um cidadão que não buscou controle das suas informações de saúde no App ConectSUS.

Deve-se evitar a aglomeração de pessoas nos serviços de saúde. Os gestores e trabalhadores da saúde devem adotar medidas para redução do tempo de espera e realização do procedimento.

### **5.1. Gestão da Informação**

Para a análise e o desempenho da Campanha, informações de doses aplicadas e coberturas vacinais serão visualizadas a partir de um painel, em desenvolvimento pelo Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS (DEMAS). Está previsto a disponibilização de diferentes *Dashboards*, assim como a opção de extração de diferentes dados.

A Notificação e Investigação de EAPV deverão ser realizados no E-SUS Notifica. Esta será a única via de entrada de dados, já acordado entre a Anvisa e a Coordenação Geral do PNI.

## **6. OPERACIONALIZAÇÃO PARA VACINAÇÃO**

### **6.1. Mecanismo de Gestão**

No país, o Ministério da Saúde coordena as ações de resposta às emergências em saúde pública, incluindo a mobilização de recursos, aquisição de imunobiológicos, apoio na aquisição de insumos e a articulação da informação entre as três esferas de gestão do SUS.

As diretrizes e responsabilidades para a execução das ações de vigilância em saúde, entre as quais se incluem as de vacinação, definidas em legislação nacional (Lei nº 6.259/1975) a qual aponta que a gestão das ações é compartilhada pela União, pelos estados, pelo Distrito Federal e pelos municípios. Devem ser pactuadas na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) e na Comissão Intergestores Bipartite (CIB), tendo por base a regionalização, a rede de serviços e as tecnologias disponíveis.

Destaca-se que diante do cenário da covid-19, tanto o Ministério da Saúde quanto algumas Unidades Federadas estão com processo de aquisição de diferentes vacinas. Isso pode representar uma dificuldade na operacionalização da vacinação, por considerar a indisponibilidade de estudos sobre a intercambialidade entre os produtos. Vale afirmar que o monitoramento e as orientações quanto ao uso de diferentes vacinas serão de responsabilidade dos estados e dos municípios que adquirirem o produto. Destaca-se ainda que, em consonância com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária RDC nº 197/2017, todo serviço de vacinação possui obrigatoriedade na informação dos dados ao ente Federal, por meio do sistema de informação definido pela CGPNI ou um sistema próprio que interoperar com ele.

## **6.2. Planejamento para operacionalização da vacinação**

### **6.2.1. Capacitações**

Serão necessárias capacitações direcionadas às diversas tecnologias que venham a ser incorporadas à Rede, bem como acerca de processos de trabalho, considerando a possibilidade do uso de diversas estratégias para garantia da vacinação.

Atualmente, a CGPNI conta com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), Câmara Técnica e a presença de Apoiadores do MS/OPAS que estão nos estados, que serão envolvidos nesta estratégia, visando aumentar a capilaridade da informação.

Está prevista a oferta de capacitação voltada para a qualificação de profissionais de saúde do SUS que atuarão nas campanhas de vacinação contra a covid-19, em especial aos profissionais inseridos na Atenção Primária em Saúde e nas mais de 38 mil salas de vacina existentes no país, pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), em parceria com a CGPNI. O curso denominado “Vacinação para Covid-19: protocolos e



procedimentos” será na modalidade de Educação a Distância (EaD), em conteúdo adequado ao perfil dos profissionais da rede do SUS. Será ofertado no âmbito do Campus Virtual Fiocruz, em acesso público e gratuito, visando alcançar de forma rápida e em escala nacional, os profissionais de todo o país que atuarão na campanha de vacinação. Estamos também em processo de convênio com o Conasems, a fim de capacitar através de sua capilaridade, todos os municípios do Brasil, ofertando a todos os gestores e profissionais de saúde do país, a oportunidade de se capacitarem e se aperfeiçoarem por meio da disponibilização de ferramentas educacionais de ensino a distância – EAD e semipresencial de Entomologia aplicada à Saúde Pública, Vigilância em Saúde e Integração da Vigilância em Saúde e Atenção Básica.

No eixo de operacionalização discussões vêm sendo incorporadas ao longo do ano de 2020 no que se refere a qualificação da logística da vacina (Quadro 4), em parceria com áreas internas do Ministério da Saúde; programas estaduais de imunização; Conass; e Conasems.

**Quadro 4. Calendário Mensal de Atividades da Equipe de Treinamento**

	abril	junho	setembro	outubro	novembro
ATIVIDADE	Grupo Técnico Assessor* para Gestão Imunobiológicos – controle de movimentação dos Imunobiológicos	Grupo Técnico Assessor* para Gestão Imunobiológicos – registro de desvio da qualidade.	Reunião Nacional de planejamento dos investimentos.	Reunião Nacional de pactuação dos investimentos.	Workshop da Rede de Frio.
ATIVIDADE				Câmara Técnica Rede de Frio, armazenamento dos imunobiológicos	Câmara Técnica Rede de Frio, armazenamento dos imunobiológicos

\*Grupo Técnico Assessor da Rede de Frio estruturado para discussão de temas relacionados à gestão dos imunobiológicos, possui representatividade voluntária das 5 regiões do Brasil: Amapá, Espírito Santo, Minas Gerais, Pará, Paraná, Pernambuco e Tocantins

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

### 7.2.1.1. Microplanejamento

As UF e municípios devem dispor de plano de ação que contemple a organização e programação detalhada da vacinação. A microprogramação será importante para mapear a população-alvo e alcançar a meta de vacinação definida para os grupos prioritários, sendo fundamental ter informação sobre a população descrita.

Esse trabalho requer a articulação das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde com diversas instituições e parceiros, assim como a formação de alianças estratégicas com organizações governamentais e não governamentais, conselhos comunitários e outros parceiros.

Destaca-se a importância e necessidade de uma boa estratégia de comunicação da vacinação, da organização de capacitações de recursos humanos, dentre outros.

A vacinação contra covid-19 pode exigir diferentes estratégias, devido a possibilidade de ofertar diferentes vacinas, para diferentes faixas etárias/grupos. Embora os municípios sejam autônomos para definir sua estratégia, destacamos alguns pontos importantes:

- Vacinação de trabalhadores de saúde: exige trabalho conjunto entre Atenção Primária à Saúde e Urgência e Emergência, principalmente para aqueles que atuam em unidades exclusivas para atendimento da covid-19.
- Vacinação de idosos: a vacinação casa a casa pode ser uma estratégia em resposta àqueles que têm mobilidade limitada ou que estejam acamados.
- Organização da unidade primária em saúde em diferentes frentes de vacinação, para evitar aglomerações; deve-se pensar na disposição e circulação destas pessoas nas unidades de saúde e/ou postos externos de vacinação.

### 6.3. Logística para a distribuição de vacinas

A logística nacional compreende: recebimento, armazenamento, expedição e distribuição de insumos.

A Logística do MS é realizada através de empresa terceirizada, VTC LOG, que realiza a prestação dos serviços de transporte e armazenagem dos IES, sendo regida pelo Contrato 59/18. As atividades e demandas junto a empresa são coordenadas pelo DLOG/CGLOG e pela COADI (SP), que opera diretamente no interior da empresa.

O complexo logístico localiza-se em Guarulhos-São Paulo, ao lado do aeroporto. Possui 36.000 m<sup>2</sup> divididos nas seguintes áreas:

- Climatizado Temperatura: 15°C a 30° C;
- Refrigerado: 2°C a 8°C;
- Congelados e Maturados: até -35° C.

As três câmaras frias ocupam uma área de 7.000 m<sup>2</sup>:

- 11 ruas;
- Docas refrigeradas;
- Maior estrutura do gênero na América Latina;
- Encontra-se em processo de aumento de capacidade de armazenamento em 30% (2ª quinzena de fevereiro de 2021).

A estrutura conta ainda com outras 3 sedes, que estão sendo equipadas com câmaras refrigeradas com as seguintes capacidades:

- Brasília (sede): 1.000 posições palete;
- Rio de Janeiro (Aeroporto do Galeão): 1.000 posições palete;
- Recife: 500 posições palete;

As câmaras serão operadas no sistema *crossdocking* o que permitirá rapidez e flexibilidade no recebimento e distribuição das vacinas. Conta-se com uma frota de 150 veículos devidamente refrigerados com controle de temperatura e devidamente qualificados pelas boas práticas de transporte e Anvisa. O apoio às atividades de distribuição, ocorre através das unidades terceirizada, localizadas em Brasília, Rio de Janeiro e Recife, além da estrutura das empresas parceiras.

## **DISTRIBUIÇÃO DE INSUMOS NO MODAL RODOVIÁRIO – covid-19**

Entrega de carga embalada, em modal rodoviário para os Estados: Santa Catarina, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Rio Grande do Sul e Minas Gerais e demais estados no raio de 1.400 km.

## **DISTRIBUIÇÃO DE INSUMOS NO MODAL AÉREO**

Região Nordeste: recebidos em Recife e distribuídos pelo modal rodoviário.

Para distribuição na Região Norte já existem acordos fechados com as Cia Aéreas Azul e Latam, bem como de companhias de aviões cargueiros particulares.

Chegada em Manaus: Rio Branco, Porto Velho e Boa Vista.

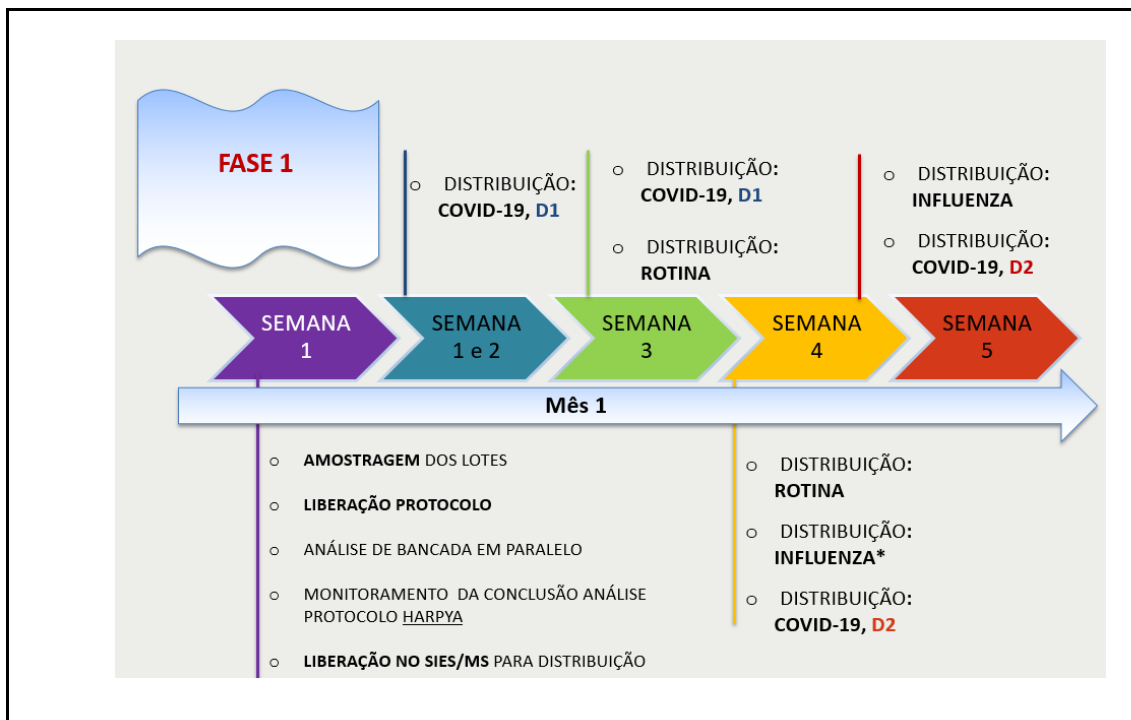
Chegada em Belém: Macapá.

## **SEGURANÇA NA DISTRIBUIÇÃO DE INSUMOS**

A frota é rastreada 100% por satélite e a segurança da frota em determinadas situações durante o deslocamento ocorre por conta da União.

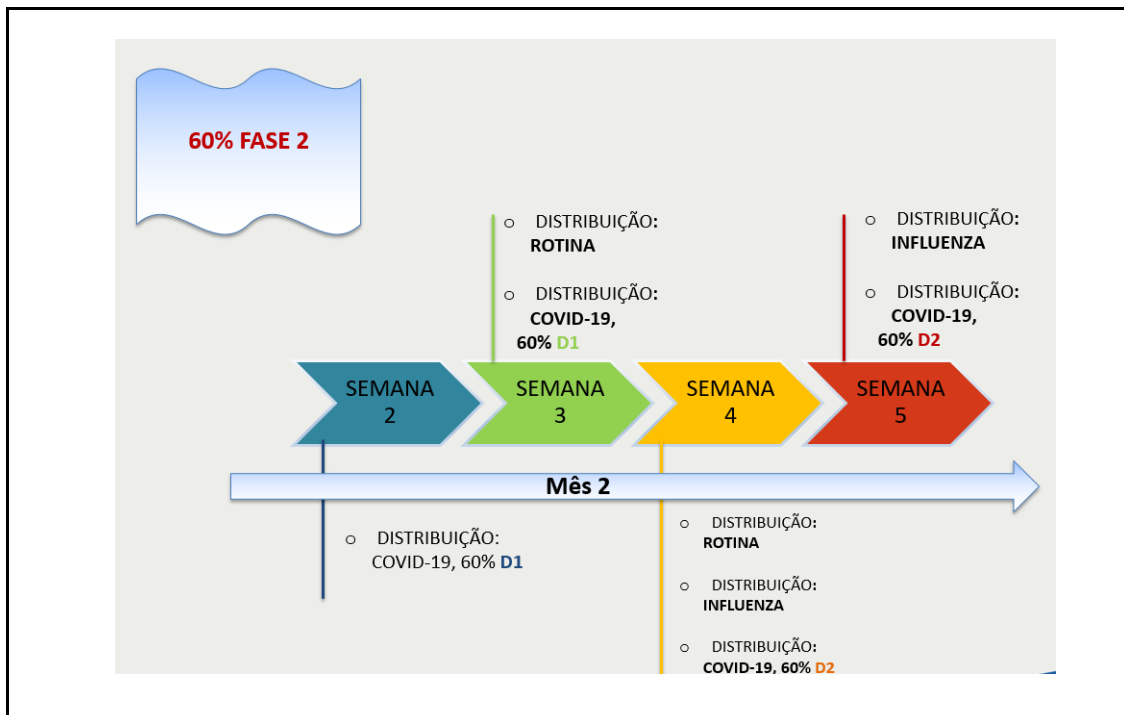
Com o objetivo de promover a adequada logística da vacina covid-19, com segurança e efetividade, está sendo conduzido planejamento participativo com os programas estaduais das 27 UF e Coordenação Geral de Logística (DLOG/SE/MS). A distribuição cronológica no decorrer dos meses, inicialmente organizada, alterna semanalmente as vacinas de rotina e as vacinas destinadas aos grupos prioritários específicos das campanhas da vacina covid-19 e influenza, e observa os cronogramas previstos já apresentados pela AstraZeneca (Figura 2).

**Figura 2. Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 1**



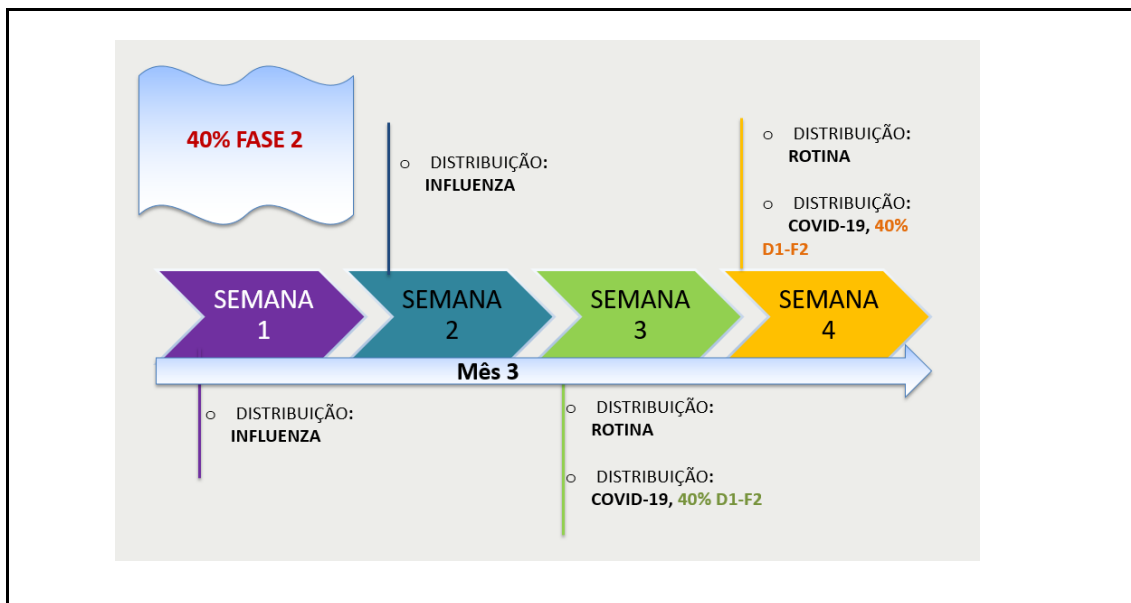
A Fase 2 está subdividida em 2 etapas, sendo 60% do grupo prioritário contemplado na primeira etapa (Figura 3):

**Figura 3. Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 2**



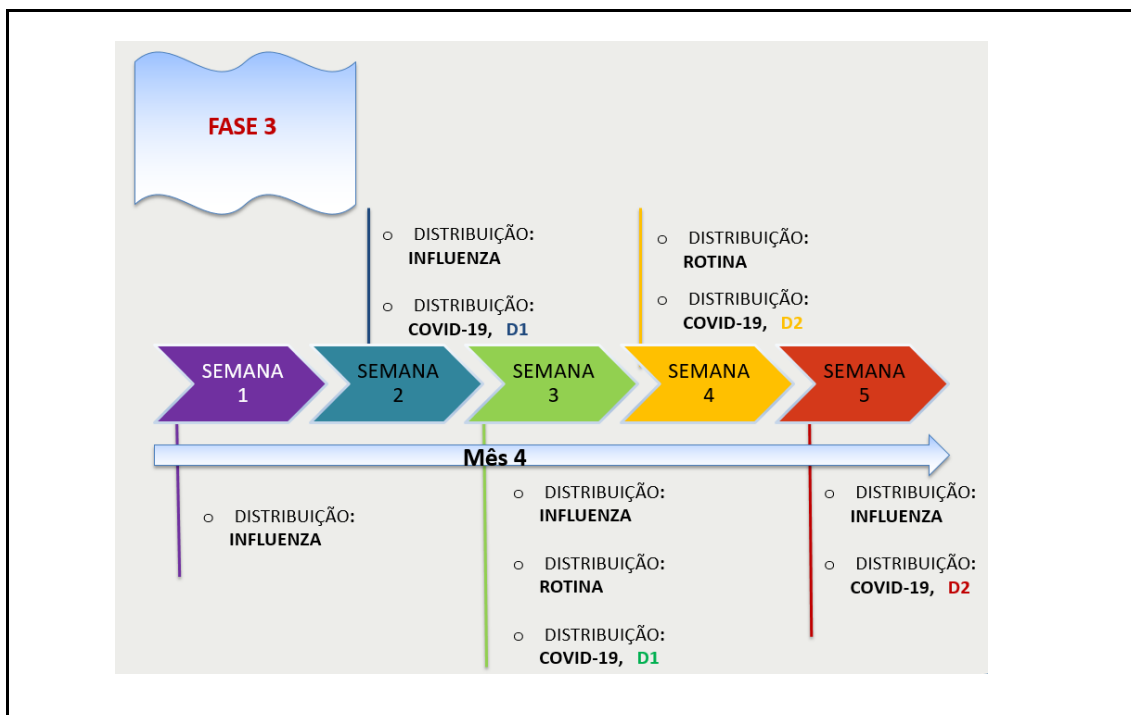
A segunda etapa da Fase 2 contempla os 40% restantes do grupo prioritário, inicialmente planejado (Figura 4):

**Figura 4. Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 3**



O grupo prioritário da Fase 3, inicialmente planejado, prevê a população com comorbidades.

**Figura 5. Planejamento de fases de distribuição da vacina covid-19, mês 4**



Considerada a introdução da vacina Pfizer, encontra-se em andamento o planejamento da estratégia para utilização desta vacina, tendo em vista o quantitativo de 2 milhões de doses previstas para o primeiro trimestre de 2021, até que o mercado tenha.

Essa vacina, incorpora desafios logísticos ao propor tecnologias diferenciadas aos programas de imunizações do mundo. A plataforma requer condições de armazenamento e transporte à ultrabaixa temperatura (-70°C), enquanto os requisitos de temperatura predominantemente exigidos para as atuais vacinas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aos programas do mundo variam na faixa de +2°C à +8°C.

#### **6.4. Armazenamento**

Com o objetivo de manter a confiabilidade da temperatura de armazenamento dos imunobiológicos nas diversas unidades de rede de frio orienta-se o registro da temperatura em mapas de controle, no início e término do expediente. Os sensores aplicados à medição devem ser periodicamente calibrados e certificados por Laboratórios de Calibração da Rede Brasileira de Calibração do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – Inmetro.

Adicionalmente, para a garantia do desempenho dos equipamentos de armazenamento e das condições de manuseio dos imunobiológicos é convencionado o uso de ar-condicionado nos ambientes. No que se refere à segurança do funcionamento dos equipamentos, para preservação das condições de armazenamento, a depender da unidade de rede de frio, recomenda-se o emprego de geradores de energia elétrica, no-break, ou ainda câmaras refrigeradas com autonomia de 72 horas ou em conformidade com o plano de contingência local.

Observadas todas as medidas de segurança adotadas em orientação única à Rede de Frio nacional, nos casos de ocorrência de mau funcionamento no abastecimento de energia elétrica e/ou exposição dos imunobiológicos, ou ainda constatação de desvio da qualidade dos imunobiológicos da rede é orientado o registro em formulário padronizado em banco unificado para registro do histórico dos produtos, desde a aquisição até a administração, através do link <https://redcap.saude.gov.br/surveys/?s=RMEJJHFH7E>.

A fim de apoiar a tomada de decisão dos gestores em relação a melhor estratégia logística para introdução da vacina covid-19, foi conduzido estudo para avaliação de risco das condições de armazenamento da rede, nas diversas instâncias das 27 UF. Os dados sistematizados a partir de questionário auto declaratório foram analisados considerando a disponibilidade de energia elétrica dos municípios, para o pleno funcionamento das estruturas, a partir dos indicadores de continuidade do fornecimento de energia elétrica publicados pela Agência Nacional de Energia Elétrica (ANEEL) para o ano de 2019.

Considerou-se também o impacto que o panorama de vulnerabilidade social do município representa à estrutura e logística de armazenamento da rede de frio, uma vez identificadas condicionantes de potencial fragilização às estruturas, processos e serviços de imunização (acesso ao serviço; exposição da população à doença; baixas coberturas; dentre outras). Essa avaliação final teve como referência o Índice de Vulnerabilidade Social (IVS), calculado pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) para o ano de 2010.

## **7. MONITORAMENTO, SUPERVISÃO E AVALIAÇÃO**

O monitoramento, supervisão e avaliação são importantes para acompanhar a execução das ações planejadas e identificação oportuna da necessidade de intervenções, assim como subsidiar a tomada de decisão gestora em tempo oportuno, e se dá de maneira transversal em todo o curso do processo.

Esse processo está dividido em três blocos, a saber:

1. Monitoramento, avaliação e identificação da estrutura existente na rede;
2. Monitoramento de processos;
3. Indicadores de intervenção.

Para o monitoramento, avaliação e identificação da estrutura existente na rede foram definidos os seguintes dados, conforme quadro 5:



## Quadro 5. Informações necessárias para construção de indicadores para monitoramento

Dados necessários	
Internações hospitalares SRAG*	Por habitante intramunicipal. Por setor censitário ou outra forma de agregação.
Mortalidade por grupos de causas*	Nº óbito SRAG, por causas, por municípios.
População-alvo a ser vacinada	Nº pessoas por grupo-alvo, por tipo, por instância de gestão.
Casos confirmados	Nº Casos confirmados por faixa etária e por município.
Capacidade de armazenamento das vacinas nas instâncias de gestão	Capacidade de armazenamento.
Necessidade de vacinas	Nº de doses de vacinas.
Necessidade de seringas	Nº de doses de vacinas, por tipo, disponíveis.
RH necessários (capacitados e disponíveis)	Nº RH capacitado por município.
Salas de vacina	Nº sala de vacinação existente por município..
Equipes móveis (vacinação extramuros)	Nº de equipe móvel existente por município
Sala de vacina com equipamentos de informática (Computadores) disponíveis	Nº de sala de vacinação com equipamento de informática (computadores) por município.
Estudos de efetividade planejados	Nº estudos de efetividades planejados.

### No que diz respeito ao monitoramento de processos definiu-se monitorar:

1. Status da aquisição das vacinas;
2. Status da aquisição dos insumos - seringas e agulhas;
3. Status da liberação/desembaraço das vacinas/IFA\* após importação (somente para imunizantes que serão produzidos nacionalmente);
4. Aprovação das vacinas no Brasil.

No que diz respeito aos indicadores de intervenção, definiu-se:

#### Quadro 6. Indicadores de intervenção

Indicadores	
Recurso financeiros	Recursos orçamentário e financeiro repassados para estados e municípios.
Cobertura Vacinal	Cobertura vacinal por instâncias de gestão e grupos prioritários.
Doses aplicadas por tipo de vacina	Nº doses aplicadas (tipo de vacina/ grupo-alvo / faixa etária; por fases da vacinação. Por natureza do serviço (Público / Privado). Por município.
Avanço da campanha por fases/etapas	Metas estabelecidas de alcance da vacinação por período/fases da campanha.
Cobertura vacinal	Percentual de vacinados por grupo alvo e total.
Doses perdidas	Perdas técnicas e físicas por instância de gestão.
Estoque de vacina	Nº de doses disponíveis por instância de gestão.
Taxa de abandono de vacinas	Nº de primeiras e de segunda doses por instância de gestão.
Notificação de EAPV	Nº casos EA PV. Por pop-alvo. Por faixa etária. Critério de gravidade - Investigado/encerrado com decisão de nexos causal por instância de gestão.
Boletins informativos	Nº boletins informativos produzidos e publicados.

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

#### 7.1.1. Processo de Supervisão e Avaliação

A supervisão e avaliação devem permear todo o processo definido e pactuado pelas instâncias gestoras, com responsabilidades compartilhadas entre os gestores municipais, estaduais e federal de acordo com um protocolo elaborado para essas ações. Tais processos apoiarão nas respostas necessárias para a correta execução da intervenção.

Ao final da intervenção deve-se realizar a avaliação de todas as fases do processo, do planejamento à execução, com resultados esperados e alcançados, identificando as fortalezas e fragilidades do Plano Operativo e da intervenção proposta.

## 8. ORÇAMENTO PARA OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINA

Para a execução da vacinação contra a covid-19, os recursos financeiros federais administrados pelo Fundo Nacional de Saúde serão repassados pelo Ministério da Saúde aos estados, ao Distrito Federal e aos municípios e serão organizados e transferidos fundo a fundo, de forma regular e automática, em conta corrente específica e única e mantidos em instituições oficiais federais conforme dispõe a Portaria nº 3.992, de 28 de dezembro de 2017, que versa sobre as regras sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do SUS. As bases legais e financiamento dos recursos estão dispostas no Anexo II.

O Governo Federal já disponibilizou R\$ 1,9 bilhão de encomenda tecnológica associada à aquisição de 100,4 milhões de doses de vacina pela AstraZeneca/Fiocruz e R\$ 2,5 bilhões para adesão ao Consórcio *Covax Facility* associado à aquisição de 42 milhões de doses de vacinas. Além disso, R\$ 177,6 milhões para custeio e investimento na Rede de Frio, na modernização do CRIEs e fortalecimento e ampliação da vigilância de síndromes respiratórias. E um destaque orçamentário de R\$ 62 milhões para aquisição de mais 300 milhões de seringas e agulhas.

O Governo Federal disponibilizará crédito extraordinário para aquisição de toda e qualquer vacina que adquira registro de forma emergencial ou regular que apresente eficácia e segurança para a população brasileira.

## 9. ESTUDOS PÓS MARKETING

Vacinas são usualmente administradas em milhões de indivíduos saudáveis, desta forma antes da sua implementação na população faz-se necessário assegurar um excelente perfil de benefício/risco. Portanto as vacinas, como qualquer medicamento, passam por uma rigorosa avaliação de eficácia e segurança previamente à sua aprovação para o registro na Anvisa e posterior uso. Após a sua aprovação, a introdução de um novo imunobiológico no Programa Nacional de Imunizações dependerá ainda de

uma avaliação criteriosa com relação ao perfil de risco-benefício do produto, considerando a epidemiologia local e o perfil de custo-efetividade do mesmo.

Apesar da avaliação realizada durante os estudos prévios ao registro, comercialização e uso das vacinas (estudos pré-clínicos e estudos clínicos de fase I, II e III), existem ainda uma série de questões que somente poderão ser respondidas após seu uso em larga escala na população. Neste cenário torna-se fundamental a realização de estudos pós-implantação, contidos dentro da fase IV de pesquisa clínica. Nesta fase objetiva-se compreender como será a efetividade e segurança da vacina em situação de vida real e os diferentes fatores que poderão afetar essas características. Essa etapa de avaliação torna-se ainda mais importante no atual contexto da pandemia de covid-19, uma vez que, visando assegurar uma vacinação em tempo oportuno para a população, é de se esperar que em um momento inicial as vacinas serão liberadas para uso emergencial, com dados de segurança e eficácia estabelecidos com tempo de seguimento encurtado.

Além de dados de segurança e efetividade, outros fatores precisam ainda serem avaliados após o início da vacinação, principalmente no que diz respeito ao impacto das ações de vacinação e os fatores relacionados, como coberturas vacinais nos diferentes grupos-alvo, adesão da população à vacina, confiança da população na vacina, impacto da introdução da vacina na epidemiologia da doença em questão e nas condições gerais de saúde da população, adequação e manejo da rede de frio, ocorrência de EAPV e Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE) nos primeiros anos de introdução das vacinas, vacinação segura, entre outros.

Desta forma, em reuniões com o comitê de especialistas foram levantadas as principais perguntas de pesquisa que precisarão ser respondidas na fase pós-implantação bem como desenhos de estudos para responder às perguntas levantadas, essa lista encontra-se descrita no Anexo V deste documento e podem ser agrupadas em três principais eixos: 1- Questões relacionadas à segurança, 2- Questões relacionadas à eficácia, 3- Questões relacionadas ao impacto das ações de vacinação para covid-19. Vale ressaltar, no entanto, que este documento não visa ser uma lista exaustiva uma vez que novas perguntas poderão surgir ao longo do uso da vacina na população bem como propostas adicionais de estudos poderão ser levantadas.

Muitas das questões poderão ser avaliadas com os dados gerados pelos próprios sistemas do Ministério da Saúde, incluindo avaliações de eficácia, segurança e impacto da vacinação. No entanto, serão necessários ainda estudos adicionais para responder perguntas específicas. Desta forma o Ministério da Saúde está trabalhando ativamente para a construção de editais de pesquisa visando viabilizar o desenvolvimento dos estudos necessários.

## 10. COMUNICAÇÃO

A comunicação é uma ferramenta que promove sinergia para alcançar os resultados almejados e, quando bem trabalhada, auxilia na integração entre os colaboradores. Mas o processo somente é bem-sucedido quando o destinatário recebe, compreende e interpreta a mensagem.

O Ministério da Saúde utiliza-se da Publicidade de Utilidade Pública, que se destina a divulgar temas de interesse social com comando de ação objetivo, claro e de fácil entendimento, com o objetivo de informar, educar, orientar, mobilizar, prevenir ou alertar a população para a adoção de comportamentos que gerem benefícios individuais e/ou coletivos.

Para a elaboração de uma campanha publicitária é essencial identificar os públicos-alvo, a complexidade das mensagens, a identificação dos meios de comunicação mais adequados para cada público, o custo de produção e veiculação nos veículos de comunicação, a mensagem para cada público e o período de veiculação.

**Baseada nestas premissas a campanha de Comunicação está sendo desenvolvida em duas fases:**

**Fase 1** - Campanha de informação sobre o processo de produção e aprovação de uma vacina, com vistas a dar segurança à população em relação a eficácia do(s) imunizante(s) que o país vier a utilizar, bem como da sua capacidade operacional de distribuição.

**Fase 2** - Campanha de Informação sobre a vacinação, públicos prioritários e demais, dosagens, locais etc. Prevista para iniciar assim que tenhamos a definição das vacinas.

### **Público-alvo x objetivos de comunicação**

- **População geral** – manter a população informada sobre a importância e segurança da vacinação, mesmo antes da vacina começar a ser ofertada. Esclarecer sobre o fortalecimento da vigilância dos eventos adversos pós-vacinação, a fim de manter a tranquilidade no processo.
- **Profissionais de Saúde** – informação sobre a vacinação e mobilização dos destes profissionais para sua importância no processo, protegendo a integridade do sistema de saúde e a infraestrutura para continuidade dos serviços essenciais
- **Gestores da rede pública** – mantê-los informados e garantir intervenções unificadas.
- **Profissionais de portos, aeroportos e fronteiras** – informação sobre a vacinação, sua importância e qual sua participação no processo.
- **Redes Sociais do MS e parceiros**– manter toda a população informada, respondendo as fakenews e mensagens.

### **Mensagens-chave**

Todos os materiais de comunicação terão como premissa a transparência e a publicidade, tendo como mensagens-chave:

- O sistema de saúde pública está preparado para atender essa emergência de saúde e para realizar a vacinação com segurança;
- As medidas estão sendo tomadas para a proteção da população brasileira;
- O SUS por meio do PNI – com quase 50 anos de atuação –trabalha sempre tendo com premissa a segurança e eficácia dos imunizantes;
- Redução da transmissão da infecção na comunidade, protegendo as populações de maior risco, e gerar imunidade de rebanho;

- Baixe o aplicativo do Conecte-SUS, que trará o registro da vacina utilizada, doses ministradas, além de alerta da data para segunda dose, em caso de necessidade.

### **Medidas estratégicas**

- Definição de um único porta-voz, para não haver conflito de informações, que tenha conhecimento e experiência sobre o assunto nos diferentes níveis de gestão.
- Manter um fluxo contínuo de comunicação com a imprensa para informar sobre o cenário da vacinação
- Elaboração e divulgação de materiais informativos sobre a(s) vacina(s) aprovada(s), por meio de canais diretos de comunicação, para a população, profissionais de saúde, jornalistas e formadores de opinião;
- Monitoramento de redes sociais para esclarecer rumores, boatos e informações equivocadas.
- Disponibilizar peças publicitárias a serem veiculadas nas redes sociais e nos diversos meios de comunicação;
- Manter atualizada a página eletrônica da covid-19 com informações sobre a vacinação;
- Aproximar as assessorias de comunicação dos Estados para alinhamento de discurso e desenvolvimento de ações;
- Estabelecer parcerias com a rede de comunicação pública (TVs, rádios e agências de notícias) para enviar mensagens com informações atualizadas.

## Campanha Publicitária fase 1

O Ministério da Saúde está tomando todas as medidas para a garantir sua segurança. E agora está bem perto da vacina chegar até você.

### Mote:

VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19.  
É O BRASIL EM AÇÃO PELA SUA PROTEÇÃO.

### Peças:

**gov.br/saude**

**BAIXE GRATUITAMENTE O APLICATIVO CONECTE SUS E TENHA A SUA CADERNETA DE VACINAÇÃO EM MÃOS COM SEU HISTÓRICO DE VACINAS.**

VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19. É O BRASIL EM AÇÃO PELA SUA PROTEÇÃO.

**INFORME-SE.**  
O Brasil não está passando por um momento fácil. Mas, com a vacinação em massa, o Brasil pode vencer a pandemia e voltar a crescer.

**PREPARE-SE.**  
A partir do momento em que houver a vacina disponível, você precisa estar pronto para se vacinar. É preciso estar bem informado e preparado.

**CUIDE-SE.**  
Sempre use máscara, evite aglomerações e mantenha o distanciamento social. Isso ajuda a evitar a transmissão do vírus.

**BAIXE O APP CONECTE SUS**

**VACINAÇÃO**  
VOCÊ TEM DIREITO A ESSA PROTEÇÃO.

SUS | Ministério da Saúde | BRASIL 2023

- Além de materiais gráficos a campanha conta com dois filmes publicitários (versões: 30" e 60"), spot de rádio também em duas versões;
- E peças para mídias sociais.



## Campanha Publicitária fase 2

Compreende a etapa de vacinação da população. Terá como conteúdo os comandos e as informações sobre a vacinação em todo o território nacional, levando em conta as fases e seus respectivos públicos e o calendário.

**Prevista para iniciar assim que tenhamos a aprovação das vacinas e suas prescrições.**

## 11. ENCERRAMENTO DA CAMPANHA

No decorrer da campanha o monitoramento será constante, com relatórios situacionais periódicos. Este trabalho trará subsídios para avaliação dos resultados alcançados, ações assertivas e lições aprendidas nas diferentes esferas de gestão.

Será procedido também a avaliação pós-introdução (estudos pós-marketing) no intuito de avaliar o impacto da introdução da vacina no país e identificar oportunamente necessidades de novas intervenções.

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

ABNT, Norma Brasileira de Gestão de Riscos – Diretrizes. ISO/ IEC 31000:2009 e 31010:2009. Disponível: <https://www.normas.com.br/>

AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC nº430 de 8 de outubro de 2020 “Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos”. Brasil, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Guia no 42/2020 – versão 1. [s.l: s.n.].

ANDERSON, E. J. et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. New England Journal of Medicine, p. 1–12, 2020.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO Especial Nº 38. Doença pelo Coronavírus covid-19. Semana Epidemiológica 44 (25/10 a 31/10/2020). ISSN 9352-7864. Disponível em [https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2020/novembro/13/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_38\\_final\\_compressed.pdf/](https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2020/novembro/13/boletim_epidemiologico_covid_38_final_compressed.pdf/)

BRASIL et al. Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2. 2020.

BRASIL, Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.

BRASIL, Portaria GAB/SVS nº 28, de 3 de setembro de 2020. Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. O Secretário de Vigilância em Saúde, no uso das atribuições que lhe confere o art. 34, do Decreto nº 9.795, de 11 de maio de 2019.

BRASIL, Presidência da República. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. [Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975.](#)

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Resolução CONAMA nº 358, de 29 de abril de 2005. Publicação – Diário Oficial da União 04/05/5005

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Resolução – RDC nº55, de 16 de dezembro de 2010. Publicada no DOU nº 241, de 17 de dezembro de 2010)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. RDC Nº 222/18/ANVISA publicada em 28 de março de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Altera a Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do Sistema Único de Saúde. Portaria nº 3.992, de 28 de dezembro de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana. RDC Nº 197, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017 – Diário Oficial da União Brasília: Ministério da Saúde, publicada nº 248, de 28 de dezembro de 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Diário da União. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020 | Edição: 165 Seção:1 Página: 149. Publicado em: 27/08/2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª edição. Brasília: Ministério da Saúde. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. RDC nº 50 Diário Oficial da União – Brasília: Ministério da Saúde, Publicado em: 21 de fevereiro de 2002

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2. 30 de outubro de 2020. [recurso eletrônico [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/novembro/13/20201030\\_cgpcclin\\_decit\\_sctie\\_ms\\_relatorio\\_tecnico\\_monitoramento\\_vacinas\\_sars-cov-2\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/novembro/13/20201030_cgpcclin_decit_sctie_ms_relatorio_tecnico_monitoramento_vacinas_sars-cov-2_final.pdf)] / Brasília: Ministério da Saúde, 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional em Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus influenza pandêmica (H1N1) - Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 60 páginas.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 250 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE, define as competências da Secretaria de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências. Portaria nº48, de 28 de julho de 2004.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os

insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências Publicado no diário da união 24/09/1976.

CANSINO BIOLOGICS INC.; BEIJING INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY.  
NCT04526990 - Phase III Trial of A COVID-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990>>.

CANSINO BIOLOGICS INC.; BEIJING INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY;  
JIANGSU PROVINCE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.  
NCT04566770 - A Clinical Trial of A COVID-19 Vaccine Named Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector). ClinicalTrials.gov, [s.d.].

CDC. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19.

National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Last Updated Nov. 2, 2020. Available from:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html> CEPI. Our portfolio. Disponível em: <[https://cepi.net/research\\_dev/our-portfolio/](https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/)>.

CHANDRASHEKAR, A. et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, v. 369, n. 6505, p. 812–817, 14 Aug. 2020.

COLLINS, F. S.; STOFFELS, P. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV). *JAMA*, v. 323, n. 24, p. 2455, 23 Jun. 2020.

CORBETT, K. S. et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 16, p. 1544–1555, 2020.

CORBETT, K. S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*, v. 586, n. 7830, p.567–571, 22 Oct. 2020.

CSL. CSL to manufacture and supply University of Queensland and Oxford University vaccine candidates for Australia. Disponível em: <<https://www.csl.com/news/2020/20200907-csl-to-manufacture-and-supply-uq-and-ouvaccine-candidates-for-australia>>.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Medida Provisória Nº 1.003, de 24 de setembro de 2020. Autoriza o Poder Executivo federal a aderir ao Instrumento de Acesso Global de Vacinas Convid-19-Covax Facility. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/medida-provisoria-n-1.003-de-24-de-setembro-de-2020-279272787>. Acesso, 13 de outubro de 2020.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Portaria Nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus 2019-nCoV). Publicado em: 04/02/2020 |Edição: 24-A |Seção: 01 Extra |Página: 01.

DIRETORIA COLEGIADA; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução normativa - IN No 77, de 17 de novembro de 2020. Diário Oficial da União, p. 60440, 2020.

DOREMALEN, N. VAN et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, v. 586, n. 7830, p. 578–582, 22 Oct. 2020.

DOWD, Jennifer Beam et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 18, p. 9696-9698, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/>

FANG, Xiaoyu et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.

*Aging (Albany NY)*, v.12, n. 13, p. 12493, 2020. Disponível em: <https://www.aging-us.com/article/103579>

FERGUSON NM, Laydon D, Nedjati-gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID- 19 mortality and healthcare demand. 2020; (March).

FIGLIOZZI, Stefano et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. European journal of clinical investigation, p.e13362, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13362>

GAMALEYA RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY; HEALTH MINISTRY OF THE RUSSIAN FEDERATION. NCT04587219 - The Study of “Gam-COVID-Vac” Vaccine Against COVID-19 With the Participation of Volunteers of 60 y.o and Older.

GAMALEYA RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY; HEALTH MINISTRY OF THE RUSSIAN FEDERATION. NCT04564716 - Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 in Belarus. ClinicalTrials.gov, 2020.

GAO, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, v. 369, n. 6499, p. 77–81, 3 Jul. 2020.

GAVI THE VACCINE ALLIANCE. Respondendo ao COVID-19. Disponível em: <<https://www.gavi.org/covid19>>.

GOLD, Morgan Spencer et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. Postgraduate. Medicine, p. 1-7, 2020. Disponível em:<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2020.1786964>

GOVERNO DO BRASIL. Brasil anuncia acordo para produção de vacina contra Covid-19. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/06/brasil-entra-em-parceria-para-producao-de-vacina-contra-covid-19>>.

GRAHAM, S. P. et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *npj Vaccines*, v. 5, n. 1, p. 69, 27 Dec.2020.

GUAN W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet].2020 May;55(5):2000547. Available from:<http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00547-2020>

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População estimada em 2020. Disponível em: [IBGE | Portal do IBGE | IBGE](#)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ. Taxas de mortalidade específicas por idade COVID-19. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_30-marzo-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_30-marzo-2020.pdf)

JACKSON, L. A. et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2. Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 2020.

JARDIM, Paulo de Tarso Coelho et al. COVID-19 experience among Brasil's indigenous people. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2020, vol.66, n.7 [cited 2020-10-27], pp.861-863. Available from:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302020000700861&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000700861&lng=en&nrm=iso)>. Epub Aug 4, 2020. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.7.861>.

JOHNSON & JOHNSON. Johnson & Johnson Announces Acceleration of its COVID-19 Vaccine Candidate; Phase 1/2a Clinical Trial to Begin in Second Half of July. Disponível em: <<https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-acceleration-of-its-covid-19-vaccine-candidate-phase-1-2a-clinical-trial-to-begin-in-second-half-of-july>>.

KEECH, C. et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*, p. 1–13, 2 Sep. 2020.



Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the post pandemic period. *Science* (80) [Internet]. 2020 May 22; 368 (6493):860–8. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abb5793>.

LEE, W. S. et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*, v. 5, n. 10, p. 1185–1191, 9 Oct. 2020.

LIN, Q. et al. Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 53, n. 5, p. 821–822, Oct. 2020.

LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE. COVID-19 vaccine tracker. Disponível em: <[https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/#](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/#)>.

MEDIDA PROVISÓRIA Nº 1.004, DE 24 DE SETEMBRO DE 2020 Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 2.513.700.000,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=600&pagina=1&data=24/09/2020&totalArquivos=3>. Acesso, 13 de outubro de 2020.

MERCADO, N. B. et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, v. 586, n. 7830, p. 583–588, 22 Oct. 2020.

Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 2.682, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013. Estabelece procedimentos e critérios para o repasse de recursos financeiros de investimento pelo Ministério da Saúde destinados ao fomento e aprimoramento das condições de funcionamento da Rede de Frio no âmbito dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2682\\_07\\_11\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2682_07_11_2013.html)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº1.883, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2018. Defini o cadastramento dos estabelecimentos de saúde enquadrados como Central de Abastecimento e de estabelecimentos que realizam

Serviço de Imunização no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e inclui no Módulo Básico do CNES o campo Abrangência de Atuação, com intuito de enquadrar o estabelecimento de saúde em sua respectiva instância de atuação. Disponível em [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/56641437](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/56641437).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Brasil, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Rede de Frio, Brasil, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença pelo Coronavírus COVID-19. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL. <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/October/15/Boletim-epidemiologico-COVID-35.pdf>.

MODERNA INC. Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate. Disponível em: <<https://www.modernatx.com/modernaswork-potential-vaccine-against-covid-19>>.

MODERNATX, I. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1653 in Healthy Adults. NCT03392389. ClinicalTrials.gov, 2020.

MULLIGAN, M. J. et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature, v. 586, n. 7830, p. 589–593, 22 Oct. 2020.

NOVAVAX INC. Novavax Announces Positive Phase 1 Data for Its COVID-19 Vaccine Candidate. Disponível em: <<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-positive-phase-1-data-its-covid-19-vaccine>>.

NOVAVAX. Clinical Stage Pipeline – Novavax – Creating Tomorrow's Vaccines Today. Disponível em: <<https://novavax.com/our-pipeline#nvx-cov2373>>.

NOVEL, Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology et al. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, v. 41, n. 2, p. 145, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/> 29.

NPO PETROVAX; CANSINO BIOLOGICS INC. NCT04540419 – Clinical Trial of Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector) Against COVID-19.

O SUL. Empresa farmacêutica faz acordo para produção da vacina da Universidade de Oxford na China. Disponível em: <<https://www.osul.com.br/empresa-farmacautica-fazacordo-para-producao-da-vacina-da-universidade-de-oxford-na-china/>>.

OPAS/OMS. Modelo de valores do SAGE OMS para alocação e priorização de vacinação contra a COVID-19. Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização. OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/20-116 Organização Mundial da Saúde. Orientações para o planejamento da introdução da vacina contra a COVID-19. OPAS, Versão 1: 10

PAÍS, EL. Argentina e México produzirão vacina de Oxford para a América Latina. Brasil já tem acordo próprio. Disponível em: <<https://brasil.elpais.com/internacional/2020-08-13/argentina-e-mexico-produziraovacina-deoxford-para-a-america-latina-brasil-ja-tem-acordo-proprio.html>>.

PATI, R.; SHEVTSOV, M. SONAWANE, A. Nanoparticle Vaccines Against Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. OCT, 4 Oct. 2018.

ROCKX, B. et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*, v. 368, n. 6494, p. 1012–1015, 29 May 2020.

S. KOCHHAR, D.A. Salmon. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. *Vaccine* 38 (2020) 6194–6198. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.013><https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.013>

SADOFF, J. et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv, p. 1–28, 2020.

SAHIN, U. et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv, p. 2020.07.17.20140533, 2020.

SCHALKE, T. et al. Developing mRNA-vaccine technologies. RNA Biology, v. 9, n. 11, p. 1319–1330, 27 Nov. 2012.

SHAN, C. et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. Cell Research, v. 30, n. 8, p. 670–677, 2020.

SIMONNET A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity [Internet]. 2020 Jun10; oby.22831. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22831>

SINGH, K.; MEHTA, S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. Journal of Postgraduate Medicine, v. 62, n. 1, p. 4, 2016.

TOSTANOSKI, L. H. et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nature Medicine, v. 26, n. 11, p. 1694–1700, 3 Nov. 2020.

VACCINE AND IMMUNIZATION DEVICES ASSESSMENT TEAM et al. CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES FOR WHO EUL. CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES, v. v24092020, 2020.

WALSH, E. E. et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv, 2020.

WALSH, E. E. et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa2027906, 14 Oct. 2020.

WANG, H. et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, v. 182, n. 3, p. 713- 721.e9, Aug. 2020.

WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> com acesso em 26 de novembro de 2020.

WHO. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Establishing active surveillance systems for adverse events of special interest during COVID-19 vaccine. [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/Module\\_AESI.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AESI.pdf?ua=1)

WHO. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Responding to adverse events following COVID-19 immunization (AEFIs). [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/Module\\_AEFI.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1)

WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 27-28 May 2020. [https://docs.google.com/spreadsheets/d/1eQf2TXXPi4Y3U1zFSo2i0pyp73gagdJx4p-VMY\\_qXCk/edit#gid=0](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1eQf2TXXPi4Y3U1zFSo2i0pyp73gagdJx4p-VMY_qXCk/edit#gid=0)

WÖLFEL, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, v. 581, n. 7809, p. 465–469, 1 May 2020.

WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines 2 October 2020. Disponível em <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-Covid-19-candidate-vaccines>. Consulta em 12 de novembro de 2020. Destas 48 vacinas em fase clínica quatro encontram-se em estudos no Brasil (Oxford, Corona Vac, Pfizer e Wyeth e Johnson & Johnson).

### **Planos que apoiaram a elaboração deste documento:**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano de Preparação Brasileiro para o Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza. Brasília – DF 2010. Disponível em [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_brasileiro\\_pandemia\\_influenza\\_IV.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_brasileiro_pandemia_influenza_IV.pdf).

### **Consulta em setembro de 2020.**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia Nacional de Vacinação Contra o Vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009. Brasil, 2010 - Informe Técnico Operacional. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia\\_nacional\\_vacinacao\\_influenza.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_nacional_vacinacao_influenza.pdf). Consulta em agosto de 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Resposta a um Evento de Detecção de Poliovírus e um Surto de Poliomielite: Estratégia do Brasil. Disponível em SEI Nup. Nº 25000.094010/2020-81.

# APÊNDICE

## DEFINIÇÕES DA CADEIA DE FRIO

**CADEIA DE FRIO:** é o processo logístico para conservação dos imunobiológicos, desde o laboratório produtor até o usuário, incluindo as etapas de recebimento, armazenamento, distribuição e transporte, de forma oportuna e eficiente, assegurando a preservação de suas características originais. (Manual Rede de Frio, 2017);

**ARMAZENAGEM:** guarda, manuseio e conservação segura de medicamentos (RDC n°430/20)

**BOAS PRÁTICAS:** conjunto de ações que asseguram a qualidade de um medicamento por meio do controle adequado durante os processos (RDC n°430/20)

**DISTRIBUIÇÃO:** conjunto de atividades relacionadas à movimentação de cargas que inclui o abastecimento, armazenamento e expedição de medicamentos, excluída a de fornecimento direto ao público (RDC n°430/20)

**OPERADOR LOGÍSTICO (OL):** empresa detentora de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE), quando aplicável, capacitada a prestar os serviços de transporte e/ou armazenamento (RDC n°430/20)

**QUALIFICAÇÃO:** conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados (RDC n°430/20)

**QUALIFICAÇÃO TÉRMICA:** verificação documentada de que o equipamento ou a área de temperatura controlada garantem homogeneidade térmica em seu interior (RDC n°430/20);

**TRANSPORTADOR:** empresa que realiza o transporte de medicamentos, do remetente para determinado destinatário, podendo executar adicionalmente a armazenagem em trânsito (RDC n°430/20);

**LOGÍSTICA REVERSA:** quando os medicamentos estiverem sendo devolvidos ou recolhidos do mercado (RDC n°430/20).

## ANEXOS

### Anexo I. Documento técnico das vacinas covid-19 em fase 3 de desenvolvimento (documento atualizado em novembro de 2020).

#### 1. Vacinas de vírus inativado:

As vacinas de vírus inativados são plataformas consagradas e utilizadas em diversas vacinas em uso, com comprovação de eficácia na prevenção de doenças causadas por vírus como por exemplo as vacinas de hepatite A e influenza. Estas vacinas baseiam-se na exposição dos mesmos epítomos presentes no vírus, desencadeando uma resposta imune protetora.

##### 1a. Vacina Coronavac. Sinovac Life Sciences.

A vacina Coronavac é uma vacina composta pelo SARS-CoV-2 (cultivado em células Vero) inativado com  $\beta$ -propionolactona, purificado e adsorvido em Hidróxido de alumínio. A vacina deve ser conservada em temperaturas de 2°C a 8°C, administrada por via intramuscular, com apresentação em seringas individuais de 0,5 mL (Sinovac), sendo planejado pelo Instituto Butantan apresentação em frascos com dez doses.

Estudos de fase I/II realizados na China em 743 adultos de 18 a 59 anos, mostraram ausência de evento adverso grave e imunogenicidade adequada. Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou imunogenicidade e segurança em 600 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos, com diferentes dosagens (3 e 6  $\mu$ g) e intervalos (14 e 28 dias). A vacina candidata Coronavac foi bem tolerada e segura nas doses estudadas, com a maioria dos eventos adversos sendo leves, caracterizados principalmente por dor no local da aplicação. Observou-se mais de 90% de soroconversão para anticorpos neutralizantes durante as fases posteriores do ensaio de fase II. As respostas imunogênicas (Ac neutralizantes) mais robustas foram observadas com duas doses na concentração de 6  $\mu$ g (comparado com a dose de 3  $\mu$ g), com intervalo de 28 dias entre as doses (comparado com 14 dias). Os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram significativamente com o aumento da idade dos pacientes. Indivíduos mais jovens tendem a ter um nível mais alto de títulos de



anticorpos neutralizantes. Não houve demonstração clara da indução de repostas celulares T. Os resultados dos estudos embasaram a progressão para os estudos de fase III, tendo sido optado pela formulação com a dosagem de 3 µg.

Resultados de um estudo de fase II (Estudo PRO-nCOV-1002 conduzido na China) em 421 voluntários saudáveis de 60 a 89 anos, ainda não publicado, foram preliminarmente divulgados pela empresa desenvolvedora da vacina candidata, mostrando que após duas doses da vacina, com intervalo de 28 dias, 98% deles produziram anticorpos neutralizantes contra o vírus (Média geométrica de 42,2), sem registros de eventos adversos sérios.

Foi iniciado na China, em outubro de 2020, um estudo de fase I/II em crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 17 anos de segurança e imunogenicidade da vacina

Os ensaios clínicos de fase III, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina inativada, adsorvida, em profissionais de saúde e adultos com 18 a 59 anos de idade, e maiores de 60 anos, em esquema de 2 doses (com 14 dias de intervalo) estão ocorrendo no Brasil, Indonésia e Turquia. O recrutamento teve datas de início em 21 de julho de 2020 (NCT04456595), 10/08/2020 (NCT04508075 e INA-WXFM0YX) e 14 de setembro (NCT04582344), prevendo a participação de 13.060, 1.620 e 13.000 voluntários, respectivamente.

No Brasil, o estudo está sendo conduzido pelo Instituto Butantan, em 17 centros de pesquisas. Em 19-Out-2020, com 12.000 doses administradas, sendo a metade no grupo placebo, foram anunciados resultados preliminares com ausência de relato de reações adversas sérias à vacinação. As reações mais frequentes foram dor no local de aplicação (19%) e cefaleia (15%).

De acordo com o governo Chinês a vacina está aprovada para uso limitado desde 07/2000 para grupos especiais: atividades de elevado risco, profissionais da saúde, inspetores portuários e pessoal de serviços públicos.

**1.b. Vacina SARS-CoV-2 (cepa WIV04) inativada. Wuhan Institute of Biological Products / China National Biotec Group (CNBG)/ China National Pharmaceutical Group / Sinopharm.**

A vacina é composta de SARS-CoV-2 (cepa WIV04) cultivado em células Vero, inativado com  $\beta$ -propiolactona e adsorvida em 0,5 mg de hidróxido de alumínio.

A vacina deve ser conservada em temperaturas de 2°C a 8°C, administrada por via intramuscular, com apresentação de 0,5 mL por dose.

Nos estudos de fase 1, 96 voluntários de 18 a 59 anos receberam três doses da vacina em diferentes concentrações (2,5; 5; e 10  $\mu$ g/dose), com intervalo de 28 dias entre cada uma das doses. No estudo de fase 2, 224 adultos voluntários de 18-59 anos receberam duas doses da vacina na concentração de 5  $\mu$ g/dose, com intervalo de 14 ou 21 dias.

Os eventos adversos mais frequentemente observados foram leves e de curta duração, caracterizados principalmente por dor no local da aplicação e febre, sem registro de eventos adversos sérios. Os dados de imunogenicidade mostraram que houve adequada resposta imune com presença de títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes no 14º dia após a terceira dose nos três grupos estudados na fase 1, assim como no 14º dia após duas doses da vacina (com 14 ou 21 dias de intervalo), respectivamente 121 (IC95%, 95-154) e 247 (IC95%, 176-345), no estudo de fase 2.

Os estudos de fase 3 estão sendo conduzidos no Per, Emirados Árabes Unidos e Marrocos, sem resultados disponíveis.

#### **1.c. Vacina BBIBP-CorV (cepa HB02). Beijing Institute of Biological Products/China National Biotec Group (CNBG)/China National Pharmaceutical Group / Sinopharm.**

A vacina BBIBP-CorV é composta do SARS-CoV-2 (cepa 19nCoV-CDC-Tan-HB02), cultivado em células Vero, inativado com  $\beta$ -propiolactona e adsorvido em hidróxido de alumínio (0,45 mg/mL). A vacina deve ser conservada em temperaturas de 2°C a 8°C, administrada por via intramuscular, com apresentação de 0,5 mL por dose.

Estudo de fase 1/2 mostrou que a vacina candidata inativada SARS-CoV-2 BBIBP-CorV foi bem tolerada, imunogênica e segura em adultos saudáveis de 18 a 80 anos de idade, soronegativos para a covid-19 à entrada no estudo. Duas doses (nos

dias 0 e 28), em qualquer uma das concentrações (2 µg, 4 µg e 8 µg), nos dois grupos etários (18 a 59 anos e ≥60 anos), induziu a produção de anticorpos neutralizantes em 100% dos vacinados. Reações adversas leves, incluindo dor e febre, foram observadas, mas nenhuma reação adversa grave foi relatada.

Estudos de fase 3 em adultos saudáveis estão sendo realizados nos Emirados Árabes Unidos (15 mil voluntários maiores de 18 anos) e na Argentina (3000 voluntários de 18 a 85 anos), ainda sem resultados disponíveis.

## **2. Vacinas de proteínas subunitárias:**

As vacinas de proteínas subunitárias baseiam-se em peptídeos sintéticos ou em antígenos recombinantes proteicos. A maioria das vacinas de subunidade contra o SARS-CoV-2 em desenvolvimento são baseadas na proteína S em sua forma completa ou em domínios específicos contemplados na proteína S, como a porção RBD (*receptor binding domain*). A proteína N, que em estudos com os outros coronavírus zoonóticos (SARS-CoV-1 e MERS-CoV) mostrou-se um alvo de anticorpos, expressando epítomos indutores de respostas de células T, também está sendo estudada em algumas vacinas candidatas.

A expressão da proteína S não é de simples execução, limitando a possibilidade de produção em larga escala das vacinas candidatas. O antígeno RBD é de mais fácil expressão; entretanto, apesar de sua elevada capacidade de ligação aos anticorpos neutralizantes, não tem outros epítomos neutralizantes que estão presentes na proteína S completa. Esta característica pode tornar as vacinas baseadas em RBD mais susceptíveis ao impacto de mutações antigênicas no vírus do que as vacinas que incluem a proteína S completa. Outra estratégia para o desenvolvimento de vacinas baseadas em proteínas é a utilização das chamadas VLPs (*virus-like particles*), que consistem em envelopes virais tri-dimensionais, desprovidos de material genômico.

A ausência de partículas infecciosas nas vacinas de proteínas subunitárias antecipa um perfil adequado de segurança e elimina potenciais preocupações relacionadas à inativação viral ou eventual reversão de virulência. Outra vantagem destas candidatas é a experiência com o uso desta plataforma para outras vacinas já licenciadas e em uso, como por exemplo as vacinas recombinantes de influenza. Preocupações em relação à imunogenicidade destas proteínas subunitárias

selecionadas motivaram a necessidade da adição de adjuvantes à estas vacinas candidatas, com o objetivo de otimizar a resposta imune por elas induzida.

Diferentes sistemas, incluindo células de mamíferos, de insetos, bactérias, leveduras e plantas, estão sendo utilizados para a expressão destas proteínas recombinantes selecionadas.

A vacina candidata de proteína subunitária em fase mais adiantada, que a seguir descreveremos em maiores detalhes, é a desenvolvida pelo laboratório Novavax (EUA) e provisoriamente denominada NVX-CoV2373.

## **2.1. Vacina NVX-CoV2373 (Novavax Inc).**

Esta vacina recombinante de nanopartículas, inclui a glicoproteína da espícula (S) em sua forma completa do vírus SARS-CoV-2 (com base na sequência genética do GenBank MN908947, nucleotídeos 21563-25384), otimizada para expressão em sistemas de baculovírus/células de inseto *Spodoptera frugiperda* (Sf9). Foi adicionado à vacina um adjuvante à base de saponina, o Matrix-M1. A vacina é formulada em apresentação líquida, conservada entre + 2 e + 8 °C, com um volume de 0,6 mL e de administração intramuscular.

Os resultados dos estudos pré-clínicos com a vacina NVX-CoV2373, realizados em roedores e primatas não humanos, mostraram indução de elevados títulos de anticorpos contra a proteína S com capacidade de bloquear a ligação ao receptor ECA2 humano. A magnitude da resposta imune medida por anticorpos neutralizantes para o SARS-CoV-2 foi superior à resposta encontrada em plasma de indivíduos convalescentes, propiciando proteção contra o SARS-CoV-2 nos animais quando desafiados com o vírus. Além disso, a vacina induziu respostas de células T CD4+ e CD8+ com dominância do fenótipo T helper (Th1), sem nenhuma evidência de indução de exacerbação de doença respiratória associada à vacina.

Os estudos de fase I/II foram realizados em voluntários adultos saudáveis de 18 a 59 anos, randomizados para receber duas doses da vacina recombinante (5 µg e 25µg), com e sem o adjuvante Matrix-M1. Após duas doses da vacina em suas duas concentrações (5 e 25 µg) com a adição do adjuvante Matrix-M1, os voluntários apresentaram robustas respostas de anticorpos neutralizantes, que se correlacionaram com as respostas de anticorpos IgG anti-S. Além disso, após a segunda dose da vacina

os títulos de anticorpos neutralizantes nos voluntários foram superiores aos observados em indivíduos com covid-19 acompanhados ambulatorialmente e similares aos de indivíduos convalescentes de covid-19 hospitalizados. O benefício da adição do adjuvante Matrix-M1 ficou evidente na avaliação da magnitude da resposta de anticorpos e de células T, na indução de anticorpos funcionais e na possibilidade de obtenção de respostas satisfatórias mesmo com quantidades menores do antígeno contemplado na vacina. A indução de robustas respostas com anticorpos neutralizantes e de células T, com um fenótipo preponderantemente Th1 são elementos importantes para antecipar um menor risco de indução do fenômeno de exacerbação de doença induzida pela vacina e cruciais na identificação de vacinas candidatas promissoras. Em relação aos dados de segurança, não foi até o momento identificado nenhum evento adverso sério ou eventos adversos de especial interesse, sem nenhuma interrupção dos estudos atualmente em andamento. Após a primeira e a segunda doses da vacina uma pequena parcela dos participantes apresentou reações moderadas ou intensas. As reações locais foram caracterizadas principalmente por dor e sensibilidade no local da aplicação e as sistêmicas por cefaleia, mialgia, fadiga e mal-estar. A duração média das reações adversas, quando presentes, foi de 2 dias ou menos tanto para a primeira como para a segunda dose.

Um estudo de fase II, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina recombinante de proteína S com 5 µg do antígeno e 50 µg do adjuvante Matrix-M1, está atualmente sendo conduzido na África do Sul com 4400 adultos que vivem com HIV e em adultos saudáveis, com término programando para novembro de 2021.

Um estudo de Fase III, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina, foi iniciado em setembro, com objetivo de incluir 15.000 adultos de 18 a 84 anos, no Reino Unido. Os voluntários receberão duas doses da vacina recombinante de proteína S com 5 µg do antígeno e 50 µg do adjuvante Matrix-M1 ou placebo, administradas por via intramuscular, com 21 dias de intervalo entre elas. Está planejado para novembro o início de um estudo multicêntrico com participação de 30.000 adultos acima de 18 anos, incluindo idosos acima de 65 anos, considerados de risco para a infecção pelo SARS-CoV-2, para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina. Ao término do estudo, os voluntários que tiverem recebido placebo terão a opção de receber a vacina recombinante em investigação.

### **3. Vacinas de Vetor viral**

Vacinas de vetores virais têm sido testadas como uma das plataformas consideradas promissoras no desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura para a covid-19.

Estas vacinas utilizam vírus (replicantes ou não replicantes) geneticamente modificados que agem como vetores. Genes selecionados do SARS-CoV-2 são inseridos em um vírus geneticamente modificado que irá, então, ao infectar células humanas, levar segmentos genômicos selecionados para dentro das células, as quais passarão a produzir proteínas específicas do coronavírus, estimulando a produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2

#### **3.1. Vacina ChAdOx1nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca).**

A vacina ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222) consiste numa vacina cujo vetor viral é um adenovírus símio não replicante (ou de replicação deficiente), que contém um segmento genômico do SARS-CoV-2 que expressa a glicoproteína estrutural Spike (S).

Está sendo desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com o laboratório AstraZeneca e consórcio Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Pall Life Sciences, Cobra Biologics, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, the Serum Institute, Vaccitech, Oxford Biomedica e Jenner Institute.

Os estudos fases II/III, registrados sob os códigos NCT04400838, EudraCT 2020- 001228-32 e ISRCTN90906759, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1nCoV-19, em esquema de 1 e 2 doses, com previsão de recrutamento de 12.330 voluntários no Reino Unido, distribuídos em 11 grupos de estudo. Os grupos 1, 7 e 9 são compostos por adultos com idades entre 56-69 anos; os grupos 2, 8 e 10 com adultos com idade de 70 anos ou mais; o grupo 3 por crianças de 5 a 12 anos; e, os grupos 4, 5, 6 e 11, adultos de 18 a 55 anos. O recrutamento do primeiro estudo de fase III (NCT04400838) no Reino Unido ocorreu em 28/05/2020. O estudo de fase III registrado sob o número NCT04516746 refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1nCoV-19, em esquema 2 doses, administradas com intervalo de 28 dias. O recrutamento teve início em 17/08/2020 e estima incluir 30.000 participantes nos Estados Unidos. O estudo de fase II/III

(CTRI/2020/08/027170) refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata Covishield (vacina ChAdOx1 nCoV-19 fabricada no Serum Institute of India), administrada em regime de duas doses com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis entre 18 e 99 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 24/08/2020 e estima incluir 1.600 participantes na Índia.

No Brasil, os estudos de fases II/III e fase III estão registrados sob os códigos ISRCTN89951424 e NCT04536051 e também se referem a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema de 1 e 2 doses, distribuídos em 4 grupos, com intervalo entre as duas doses de 4 a 12 semanas. Ao todo, espera-se recrutar 10.000 voluntários com idade acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 20/06/2020 e há três centros envolvidos: Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), em São Paulo-SP, a Rede D'Or São Luiz, no Rio de Janeiro-RJ e o Hospital São Rafael, em Salvador-BA.

Em 17 de agosto o estudo de fase III iniciou nos EUA onde recrutará 30 mil participantes e ainda neste mês, está previsto o início do estudo de fase II/III na Índia com 1.600 participantes. Em 06 de setembro, anunciado acordo com a empresa CSL para a produção esperada de aproximadamente 30 milhões de doses da vacina, para fornecimento à Austrália com primeiras doses programadas para lançamento no início de 2021.

No dia 20/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico The Lancet, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, em comparação com uma vacina conjugada meningocócica (MenACWY) como controle. Os voluntários foram aleatoriamente designados (1:1) para receber ChAdOx1nCoV-19 ou MenACWY, ambas como injeção intramuscular no deltoide e em dose única. Dez participantes foram designados para um grupo não randomizado e não cego que recebeu ChAdOx1nCoV-19 em um esquema de duas doses (intervalo de 28 dias). A segurança foi avaliada após 28 dias da administração. Até maio de 2020, 1077 participantes foram incluídos, sendo n= 543 no grupo ChAdOx1nCoV-19 e n = 534 no grupo MenACWY e dez inscritos no grupo não-randomizado de ChAdOx1 nCoV-19. A idade média dos participantes foi de 35 anos (IQR 28-44 anos). 536 (49,8%) participantes eram do sexo feminino e 541 (50,2%) eram do sexo masculino, e a maioria

dos participantes (979 [90,9%]) eram brancos. Cinquenta e seis participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 participantes do grupo MenACWY receberam paracetamol profilático. Dentre aqueles que não receberam paracetamol profilático, 328 (67%) dos 487 participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 180 (38%) dos 477 do grupo MenACWY relataram dor após a vacinação, cuja intensidade era de leve a moderada. Com o paracetamol profilático, a dor foi relatada por menos participantes: 28 (50%) no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 18 (32%) no grupo MenACWY, de intensidade leve em ambos. Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comuns. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, a fadiga foi reportada em 340 (70%) dos participantes sem paracetamol e 40 (71%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 227 (48%) sem paracetamol e 26 (46%) com paracetamol. Dor de cabeça foi reportada no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 331 (68%) participantes sem paracetamol e 34 (61%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 195 (41%) voluntários sem paracetamol e 21 (37%) com paracetamol. Não houve eventos adversos graves relacionados ao ChAdOx1 nCoV19. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de SARS-CoV-2 atingiram o pico no dia 28 (n = 127) e permaneceram elevados no dia 56 (n = 43) nos participantes que receberam apenas uma dose; e aumentou no dia 56, nos dez participantes que receberam uma dose de reforço. Para os autores, a ChAdOx1 nCoV-19 mostrou um perfil de segurança aceitável, sendo que o reforço imunológico aumentou as respostas de anticorpos. Esses resultados preliminares apoiam a avaliação dessa vacina em um estudo de fase III que está em andamento.

Em 27/06/2020, o Ministério da Saúde realizou coletiva de imprensa anunciando as tratativas para acordo de cooperação tecnológica para viabilização do acesso do Brasil à vacina de Oxford/AstraZeneca. O referido acordo será formalizado entre AstraZeneca e Fundação Oswaldo Cruz, por meio do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), e prevê a aquisição de insumo (IFA) para 100,4 milhões de doses da vacina e a transferência de tecnologia, mediante Contrato de Encomenda Tecnológica (Etec) para vacina contra a covid-19 e Contrato de Transferência de Tecnologia de Produção da Vacina (CTT), respectivamente. Em recente comunicação feita pela empresa AstraZeneca a sua capacidade de produção foi estimada em até 3 bilhões doses.



Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility, pilar de vacinas do Access to covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator) e mecanismo conjunto da Organização Mundial de Saúde (OMS), Gavi The Vaccine Alliance (GAVI) e Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI).

### 3.2 Vacina Ad26.COV2.S (Janssen).

A vacina Ad26.COV2.S, previamente denominada de Ad26COVS1, é uma vacina composta de um vetor recombinante do Adenovirus humano tipo 26, de replicação deficiente, construído com o segmento genômico responsável pela codificação da proteína spike (S) do SARS-CoV-2. A vacina candidata está sendo desenvolvida pela Janssen Pharmaceutical Companies/ Beth Israel Deaconess Medical Center/ Emergent BioSolutions/ Catalent, da Bélgica. A vacina candidata Ad26.COV2.S da Janssen utiliza a plataforma de tecnologia [AdVac \(Adenoviral vaccine\)](#) desenvolvida pela Crucell Holland BV (agora Janssen Vaccines & Prevention BV), previamente utilizada na vacina de Ebola e nas vacinas candidatas contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus influenza, vírus respiratório sincicial (VRS), vírus Zika e contra a malária.

A vacina permanece estável por dois anos a  $-20^{\circ}\text{C}$  e, por pelo menos três meses entre  $2^{\circ}\text{C}$  e  $8^{\circ}\text{C}$ . Isso torna a vacina candidata compatível com a rede de frio disponível no Brasil, não exigindo nova infraestrutura para a sua distribuição.

Estudo clínico multicêntrico de fase I/II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COV2.S, com duas concentrações diferentes ( $5 \times 10^{10}$  ou  $1 \times 10^{11}$  partículas virais), em esquemas de dose única ou como um esquema de duas doses espaçadas por 56 dias em adultos saudáveis divididos em três coortes (de 18-55 anos: coorte 1a e 1b, com  $n = 402$ ; idosos saudáveis com mais de 65 anos: coorte 3;  $n = 394$ ). A vacina mostrou um adequado perfil de reatogenicidade em ambos grupos etários estudados, com menores taxas de eventos adversos observadas no grupo acima de 65 anos. O evento adverso local mais frequente foi dor no local da injeção e os eventos adversos sistêmicos mais frequentes foram fadiga, cefaleia e mialgia. Após uma única dose, a proporção de voluntários com resposta de anticorpos neutralizantes (concentração inibitória de 50% - IC50) foi de 92% no dia 29 após a imunização na coorte 1a, com

títulos geométricos médios (GMTs) de 214 (IC 95%: 177; 259) e 92% com GMTs de 243 (IC 95%: 200; 295) para as doses de  $5 \times 10^{10}$  e  $1 \times 10^{11}$  partículas virais, respectivamente. Um perfil de imunogenicidade semelhante foi observado para os participantes na coorte 3, com 90% de soroconversão e GMTs de 221 (IC 95%: 160; 307) e 91% de soroconversão com GMTs de 210 (IC 95%: 155; 285] no 29º dia após uma dose da vacina nas concentrações de  $5 \times 10^{10}$  e  $1 \times 10^{11}$  partículas virais, respectivamente.

A soroconversão para anticorpos S por ELISA foi observada em 99% dos participantes da coorte 1a com GMTs de 528 (IC 95%: 442; 630) e GMTs de 695 (IC 95%: 596; 810), para as doses  $5 \times 10^{10}$  ou  $1 \times 10^{11}$  vp, respectivamente, e em 100% da coorte 3 com GMTs de 507 (IC de 95%: 181; 1418) e 248 (IC de 95%: 122; 506), doses  $5 \times 10^{10}$  ou  $1 \times 10^{11}$  partículas virais, respectivamente. No dia 14 após a imunização, as respostas de células T CD4 + específicas produtoras de citocina Th1 foram medidas em 80% e 83% de um subconjunto de participantes na coorte 1a e 3, respectivamente, com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um fenótipo predominante Th1 em ambas as coortes. As respostas das células T CD8 + também foram robustas em ambas as coortes 1a e 3, para ambas as doses. Os autores concluem que o perfil de segurança e imunogenicidade após dose única dão suporte para o desenvolvimento clínico adicional de Ad26.COVS.2 em dose de  $5 \times 10^{10}$  vp, como uma vacina potencialmente protetora contra covid-19.

O estudo de fase III (NCT04505722), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de uma única dose de Ad26.COVS.2 para a prevenção de covid-19 em 60.000 adultos com 18 anos ou mais. O recrutamento ocorre em 178 centros de pesquisa ao redor do mundo, incluindo 22 centros no Brasil.

No Brasil: Em 18/08/2020 a Anvisa publicou a aprovação para a condução do ensaio clínico de fase III (VAC31518COV3001) que pretende incluir 7 mil participantes, em 7 estados (São Paulo, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Paraná, Minas Gerais, Bahia, Rio Grande do Norte, Santa Catarina e Pará). Além do Brasil, Estados Unidos, Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul e Ucrânia também participam desta fase.

### **3.3. Vacina Ad5-nCoV. CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology.**

A vacina\_Ad5-nCoV é uma vacina composta de um vetor do Adenovírus 5, de replicação deficiente, construído com o segmento genômico responsável pela codificação da proteína spike (S) completa do SARS-CoV-2. A vacina candidadata está sendo desenvolvida pelo laboratório CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology, da China.

A vacina é de administração intramuscular, deve ser conservada entre 2°C e 8°C com apresentação de  $5 \times 10^{10}$  partículas virais em 0,5mL.

Nos estudos de fase I, 108 voluntários de 18 a 60 anos de idade foram alocados para receber uma dose da vacina em três diferentes concentrações ( $5 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^{11}$ , e  $1,5 \times 10^{11}$  partículas virais). A maioria das reações adversas relatadas nos 3 grupos foram leves ou moderadas em gravidade. Nenhum evento adverso sério foi observado no prazo de 28 dias após a vacinação. Os anticorpos ELISA e os anticorpos neutralizantes aumentaram significativamente no dia 14, e atingiram o pico 28 dias após a vacinação. Resposta específica de células T atingiu o pico no dia 14 após a vacinação.

Soroconversão (definida como aumento > 4 vezes nos títulos de anticorpos quando comparados com o baseline) para anticorpos ELISA no 28º dia após a vacinação foi observada em 97%; 94% e 100% dos voluntários nas doses baixa, média e alta. Para anticorpos neutralizantes a soroconversão foi demonstrada em 50%; 50% e 75% dos voluntários que receberam as doses baixa, média e alta, respectivamente.

Média geométrica dos títulos de anticorpos (GMT) foi, respectivamente, para as doses baixa, média e alta: 615,8; 806 e 1445,8 (anticorpos ELISA) e 14,5; 16,2 e 34,0 (anticorpos neutralizantes).

Na avaliação das respostas de células T, IFN $\gamma$ -ELISpot específico para glicoproteína spike do SARS-Cov-2 foi demonstrada em 83 a 97% entre os diferentes grupos. Número médio de células formadoras de spot por 100.000 células foi 20,8 (dose baixa); 40,8 (dose média); 58,0 (dose alta).

Nos estudos de fase II 508 voluntários, maiores de 18 anos, receberam a vacina candidata (doses de  $1 \times 10^{11}$  ou  $5 \times 10^{10}$  partículas virais) ou placebo. Soroconversão para anticorpos neutralizantes no dia 28 após a vacinação foi observada em 59% e 47% nos

grupos  $1 \times 10^{11}$  e  $5 \times 10^{10}$  partículas virais; com GMTs de 19,5 e 18,3 respectivamente. Nos voluntários acima de 55 anos houve uma tendência de menores respostas imunes.

Resposta específicas IFN $\gamma$ -ELISpot no dia 28 foram observadas em 90% e 88% dos grupos  $1 \times 10^{11}$  e  $5 \times 10^{10}$  partículas virais, respectivamente. Mediana de 11 e 10 células formadoras de spot por 100.000 células mononucleares periféricas (aumentos de mais de 10 vezes nos dois grupos). Sem diferença entre os dois grupos de dose.

Nenhum evento adverso sério até 28 dias após a vacinação. Eventos adversos nos primeiros 14 dias após a vacinação foram relatados por 72% e 74% dos voluntários nos grupos vacinados com as doses de  $1 \times 10^{11}$  e  $5 \times 10^{10}$  partículas virais, respectivamente. Eventos adversos severos foram relatados por 9% e 1% nos grupos vacinados com as doses de  $1 \times 10^{11}$  e  $5 \times 10^{10}$  partículas virais. Os eventos mais comuns nos grupos intervenção, para as duas dosagens foram: dor local (57% e 56%); febre (32% e 16%); cefaleia (29% e 28%); fadiga (42% e 34%); mialgia (15% e 18%); artralgia (13% e 10%)

Estudos de fase III com objetivo de incluir 40.000 voluntários acima de 18 anos estão sendo conduzidos no Canadá e na China, sem resultados disponíveis.

### **3.4. Vacina Gam-covid-Vac. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation.**

A vacina Gam-covid-Vac consiste em dois componentes recombinantes vetoriais de replicação deficiente, Adenovirus Ad26 (rAd26) e Adenovirus 5 (rAd5), ambos com o segmento genômico responsável pela codificação da proteína spike (S) completa do SARS-CoV-2.

A vacina deve ser administrada por via intramuscular, e é apresentada em duas formulações, uma congelada com 0,5 mL, que deve ser conservada a  $-18^{\circ}\text{C}$  e outra liofilizada, que deve ser conservada entre  $2^{\circ}\text{C}$  e  $8^{\circ}\text{C}$ , com necessidade de reconstituição com 1 mL de água para injeção. Ambos os componentes (rAd26 e rAd5) contém  $10^{11}$  partículas virais por dose.

Estudos de fase I/II foram conduzidos em 76 voluntários saudáveis de 18 a 60 anos em dois hospitais na Rússia. Na fase I voluntários receberam uma dose da vacina com o componente rAd26 ou o componente rAd5 e na fase 2 os voluntários receberam duas doses (uma com o componente rAd26 e a outra com o componente rAd5) com 21 dias de intervalo.

A vacina foi bem tolerada e produziu respostas imunes humorais e celulares em adultos saudáveis. Ambas as formulações de vacinas foram seguras e bem toleradas. Os eventos adversos mais comuns foram dor no local da injeção (44 [58%]), hipertermia (38 [50%]), cefaleia (32 [42%]), astenia (21 [28%]), mialgia e artralgia (18 [24%]). A maioria dos eventos adversos foi leve e nenhum evento adverso sério foi detectado.

As respostas IgG foram observadas em todos os participantes, com títulos médios geométricos significativamente superiores aos relatados em pessoas que se recuperaram da covid-19. Os anticorpos para o SARS-CoV-2 e anticorpos neutralizantes aumentaram significativamente no dia 14 e continuaram a aumentar durante todo o período de observação. Respostas específicas de células T atingiram o pico no dia 28 após a vacinação

Soroconversão para anticorpos neutralizantes no D28: rAd26-S (congelada/liofilizada): 66,7%/55,6%; rAd5-S (congelada/liofilizada): 66,7%/88,9%; rAd26 + rAd5 (congelada/liofilizada): 95%/95%

Resposta imune celular no D14 ou D28, com aumento na produção de IFN gamma antígeno específico por células mononucleares periféricas medidas por ELISA: rAd26-S (congelada/liofilizada): 100% / 66,7%; rAd5-S (congelada/liofilizada): 100% / 100%; rAd26 + rAd5 (congelada/liofilizada): 100%

Participantes com resposta imune celular CD4+ e/ou CD8+: rAd26-S (congelada/liofilizada): 77,78% / 77,78%; rAd5-S (congelada/liofilizada): 88,89% / 77,78%; rAd26 + rAd5 (congelada/liofilizada): 95% / 100%

#### **4. Vacinas de RNA Mensageiro (RNAm)**

As vacinas de RNAm baseiam-se na introdução da informação genética responsável pela codificação de um determinado antígeno viral nas células do indivíduo, programando estas células a produzirem o antígeno do vírus alvo. A presença destes antígenos irá estimular a resposta imune, com produção de anticorpos e indução de

imunidade celular. A plausibilidade de segurança destas vacinas é amparada na ausência de integração do RNAm injetado ao genoma do indivíduo vacinado. As vacinas de RNAm apresentam o atrativo da possibilidade de produção rápida de grande quantidade de doses, não havendo, entretanto, até a data de hoje vacinas licenciadas e em uso que utilizem esta tecnologia.

Existem 2 vacinas que utilizam esta tecnologia, já em Fase 3, uma delas desenvolvida pela Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma e a outra pela Moderna/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) / Lonza.

#### **4.1. Vacina BNT162b2 - BioNTech-Pfizer.**

Após a realização dos estudos de fase 1, com diferentes formulações e dosagens das vacinas candidatas de RNAm, em adultos saudáveis de 18 a 55 anos e de 65 a 85 anos, a empresa desenvolvedora da vacina optou por seguir com a candidata denominada BNT162b2 nos estudos de fase 2/3. Esta candidata é formulada em nanopartículas lipídicas, codificando a proteína S completa do SARS-CoV-2 ancorada à membrana, na concentração de 30 µg.

Administrada por via intramuscular, a vacina necessita armazenamento em freezer a -70°C. Em recipientes de transporte, com gelo seco, a vacina pode permanecer por até 15 dias e em refrigeradores normais (2 a 8°C) pode permanecer até 5 dias.

A decisão por esta formulação baseou-se no seu perfil de reatogenicidade (associou-se a uma menor incidência de eventos adversos) com similar imunogenicidade, tendo demonstrado indução de resposta imunes com anticorpos neutralizantes em títulos comparáveis ou até mesmo superiores aos observados em indivíduos convalescentes de covid-19. O benefício da segunda dose foi evidenciado em ambos os grupos de adultos incluídos no estudo de fase 1.

Não foram até o momento identificados eventos adversos sérios relacionados à vacina.

Os estudos de fase 3 com a vacina a vacina BNT162b2 já incluíram aproximadamente 44.000 participantes em 6 países, incluindo o Brasil. No dia 18 de novembro a empresa divulgou um comunicado à imprensa, antecipando resultados preliminares que mostraram eficácia de 95% da vacina para prevenir doença,

consistente nos diversos grupos etários de adultos estudados, incluindo os maiores de 65 anos, onde a eficácia da vacina foi de 94%. A vacina mostrou um perfil de reatogenicidade, sem detecção de nenhum adverso sério. Eventos adversos considerados graves foram observados em uma pequena parcela dos vacinados (< de 5%), caracterizados por fadiga e cefaleia. A empresa comunicou ter condições de produzir mais de 1 bilhão de doses da vacina até o fim de 2021.

#### **4.2. Vacina mRNA-1273. MODERNA-NIH.**

A vacina candidata mRNA-1273, desenvolvida por uma parceria entre o National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) dos EUA com o laboratório Moderna, é baseada na codificação de uma forma estável de pré-fusão, completa, da proteína spike (S) do SARS-CoV-2. A exemplo das demais vacinas candidatas de RNAm, a vacina mRNA-1273 também é formulada em nanopartículas lipídicas que agem como transportadoras do RNAm.

A vacina deve ser administrada por via intramuscular e deve ser conservada em freezer a – 20°C por até 6 meses e em temperaturas de 2° a 8 °C por até 30 dias.

Os estudos de fase 1 com escalonamento de doses para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina mRNA-1273 incluíram 45 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A vacina foi administrada em duas doses com 28 dias de intervalo entre elas em três diferentes concentrações (25 µg, 100 µg ou 250 µg). A vacina foi também estudada em 40 adultos >56 anos em 2 concentrações (25 e 100 µg), também em esquema de duas doses com 28 dias de intervalo. Nestes estudos de fase 1, a vacina mRNA-1273 induziu respostas imunes anti-SARS-CoV-2 em todos os participantes e nenhuma preocupação de segurança foi observada, respaldando a progressão dos estudos para as fases 2/3. O perfil de reatogenicidade mais favorável aliado a elevadas respostas de AC neutralizantes e indução de imunidade celular T CD4+, com predomínio Th1, motivaram a decisão de prosseguir o desenvolvimento da vacina candidata utilizando a dosagem de 100µg na sua composição.

Os estudos Fase 3 conduzidos nos Estados Unidos, incluíram 30.000 voluntários de idade superior a 18 anos, de etnias diversas e com pelo menos 7000 deles com mais de 65 anos. No dia 15 de novembro o *National Institute of Health* (NIH) reportou uma análise preliminar, baseada em 95 casos de covid-19 sintomáticos entre os voluntários.

Neste comunicado a vacina candidata se mostrou segura e bem tolerada, com uma taxa de eficácia estatisticamente significativa de 94,5% na prevenção de doença sintomática (90 dos casos de covid-19 ocorreram no grupo placebo e 5 no grupo vacinado). Houve ainda a detecção de 11 casos de covid-19 grave entre os 95, todos em voluntários do grupo placebo.

## ANEXO II. Descrição dos grupos prioritários e recomendações para vacinação.

População-alvo	Definição	Recomendações
Trabalhadores de Saúde	Trabalhadores dos serviços de saúde são todos aqueles que atuam em espaços e estabelecimentos de assistência e vigilância à saúde, sejam eles hospitais, clínicas, ambulatórios, laboratórios e outros locais. Desta maneira, compreende tanto os profissionais da saúde – como médicos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, biólogos, biomédicos, farmacêuticos, odontologistas, fonoaudiólogos, psicólogos, serviços sociais, profissionais de educação física, e seus respectivos técnicos e auxiliares – quanto os trabalhadores de apoio, como recepcionistas, seguranças, pessoal da limpeza, cozinheiros e auxiliares, motoristas de ambulâncias, e outros, ou seja, aqueles que trabalham nos serviços de saúde, mas que não estão prestando serviços direto de assistência à saúde das pessoas. Inclui-se, ainda, aqueles profissionais que atuam em cuidados domiciliares como os cuidadores de idosos e doulas/parteiras, bem como funcionários do sistema funerário que tenham contato com cadáveres potencialmente contaminados.	Para o planejamento da ação, torna-se oportuno a identificação dos serviços e o levantamento do quantitativo dos trabalhadores de saúde envolvidos na resposta pandêmica nos diferentes níveis de complexidade da rede de saúde. O envolvimento de associações profissionais, sociedades científicas, da direção dos serviços de saúde e dos gestores, na mobilização dos trabalhadores, poderão ser importantes suporte para os organizadores, seja para o levantamento, seja para definir a melhor forma de operacionalizar a vacinação. Nessa estratégia será solicitado documento que comprove a vinculação ativa do trabalhador com o serviço de saúde ou apresentação de declaração emitida pelo serviço de saúde.
Pessoas de 80 anos e mais	Deverão receber a vacina covid-19 em conformidade com as fases pré-definidas.	Será solicitado documento que comprove a idade
Pessoas de 75 a 79 anos		
Pessoas de 70 a 74 anos		
Pessoas de 65 a 69 anos		
Pessoas de 60 a 64 anos		
População indígena	Indígenas com 18 anos ou mais atendidos pelo Subsistema de Atenção à Saúde Indígena.	A vacinação será realizada em conformidade com a organização dos Distritos



		Sanitários Especiais Indígena (DSEI) nos diferentes municípios
Grupo com comorbidades*	Para indivíduos com comorbidade já descritas, de acordo com a faixa etária indicada pela Anvisa. (Diabetes mellitus; hipertensão arterial sistêmica; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; obesidade grave (IMC≥40).	Mantém-se a necessidade de prescrição médica especificando o motivo da indicação da vacina, que deverá ser apresentada no ato da vacinação.
Professores, nível básico ao superior	Todos os professores das escolas públicas e privadas.	Nessa estratégia será solicitado documento que comprove a vinculação ativa do professor com a escola ou apresentação de declaração emitida pela escola.
Forças de Segurança e Salvamento	Policiais federais, militares e civis; bombeiros militares e civis e, membros ativos das Forças Armadas (Marinha, Exército e Aeronáutica).	Nessa estratégia será solicitado documento que comprove a vinculação ativa com o serviço de forças de segurança, salvamento e sistema prisional, ou apresentação de declaração emitida pelo serviço em que atua.
Funcionários do sistema prisional	Agentes de custódia.	

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

## ANEXO III

### Bases Legais e Financiamento

Bases legais	
RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002	Regulamento Técnico destinado ao planejamento, programação, elaboração, avaliação e aprovação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde, a ser observado em todo território nacional, na área pública e privada.
Portaria Nº 48, de 28 de julho de 2004	Institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE, define as competências da Secretaria de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências.
Portaria Nº 2.682, de 7 de novembro de 2013	Estabelece procedimentos e critérios para o repasse de recursos financeiros de investimento pelo Ministério da Saúde destinados ao fomento e aprimoramento das condições de funcionamento da Rede de Frio no âmbito dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios.
Portaria n. 3.992, de 28 de dezembro de 2017	Dispõe sobre as regras sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do SUS
Portaria nº 1.883 de 4 de novembro de 2018	Orientou a necessidade da criação do perfil destas unidades no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), viabilizado no segundo semestre de 2019.
Decreto Nº 10.212, DE 30 de janeiro de 2020	Promulga o texto revisado do Regulamento Sanitário Internacional, acordado na 58ª Assembleia Geral da Organização Mundial de Saúde, em 23 de maio de 2005.
Portaria n. 3.992, de 28 de dezembro de 2017	Versa sobre as regras sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do SUS.
Medida Provisória nº 976, de 4 de junho de 2020	Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 4.489.224.000,00, para o fim que especifica.
Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020	Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus, onde no seu Art.4º define que fica dispensada a licitação para aquisição de bens, serviços e insumos de saúde destinados ao enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus.
Medida Provisória nº 994, de 6 de agosto de 2020	Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências.
Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011	Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
RDC nº 348, de 17 de março de 2020	Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.
RESOLUÇÃO RE Nº 2.556, DE 21 DE JULHO DE 2020.	
Publicado em: 21/07/2020   Edição: 138-A   Seção:1 - Extra   Página: 1. Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Segunda Diretoria/Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos.	Vacinas BNT162 com RNA antiviral para imunização ativa contra covid-19 - ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - Produtos Biológicos.

Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976	Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.
Resolução-RE nº 2.895, de 6 de agosto de 2020	Instituiu uma mudança no protocolo de pesquisa da vacina de Oxford contra a covid-19. Inclui a administração de uma dose de reforço para os voluntários que estão participando do estudo. Autorizou a ampliação da faixa etária para a realização dos testes (18 a 69 anos)
Portaria GAB/SVS Nº 28, de 3 de setembro de 2020	Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. <a href="https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gab/svs-n-28-de-3-de-setembro-de-2020-275908261">https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gab/svs-n-28-de-3-de-setembro-de-2020-275908261</a>
Resolução Nº 8, de 9 de setembro de 2020	Institui Grupo de Trabalho para a coordenação de esforços da União na aquisição e na distribuição de vacinas contra a covid-19, no âmbito do Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da covid-19. <a href="https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-8-de-9-de-setembro-de-2020-276627239">https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-8-de-9-de-setembro-de-2020-276627239</a>
Recomendação Conjunta Nº 1, de 9 de setembro de 2020	Dispõe sobre cuidados à comunidade socioeducativa, nos programas de atendimento do Sistema Nacional de Atendimento Socioeducativo (SINASE), no contexto de transmissão comunitária do novo Coronavírus (covid-19), em todo o território nacional e dá outras providências. <a href="https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/recomendacao-conjunta-n-1-de-9-de-setembro-de-2020-278467073">https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/recomendacao-conjunta-n-1-de-9-de-setembro-de-2020-278467073</a>
Medida Provisória 1003, de 24 de setembro de 2020	Autoriza a adesão do Brasil à aliança global coordenada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que reúne governos e fabricantes para garantir o desenvolvimento de uma vacina contra a covid-19 e o acesso igualitário.
Medida Provisória nº 1.004, de 24 de setembro de 2020.	“Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 2.513.700.000,00, para o fim que especifica, e dá outras providências.” <a href="https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=8894916&amp;disposition=inline">https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=8894916&amp;disposition=inline</a>
RDC nº430 de 8 outubro de 2020	“Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos”. Esse plano observa todos os requisitos que se relacionam com os objetivos da logística dos imunobiológicos, afim de promover práticas seguras ao processo de introdução da vacina contra covid-19.
Instrução Normativa - IN Nº 77, DE 17 de novembro de 2020	Dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas covid-19. <a href="https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-77-de-17-de-novembro-de-2020-288986932">https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-77-de-17-de-novembro-de-2020-288986932</a>
Portaria Nº 3.190, de 26 de novembro de 2020	Institui o Gabinete de Crise da covid-19 e altera a Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020, para dispor sobre o Centro de Operações de Emergências para o novo Coronavírus (COE covid-19). <a href="https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-3.190-de-26-de-novembro-de-2020-290849829">https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-3.190-de-26-de-novembro-de-2020-290849829</a>

## ANEXO IV

### COMPETÊNCIAS DAS TRÊS ESFERAS DE GESTÃO

#### Constituem competências da gestão federal:

- A coordenação do PNI (incluindo a definição das vacinas dos calendários e das campanhas nacionais de vacinação), as estratégias e as normatizações técnicas sobre sua utilização;
- O provimento dos imunobiológicos definidos pelo PNI, considerados insumos estratégicos;
- A gestão do sistema de informação do PNI, incluindo a consolidação e a análise dos dados nacionais e a retroalimentação das informações à esfera estadual.

#### Constituem competências da gestão estadual:

- A coordenação do componente estadual do PNI;
- O provimento de seringas e agulhas, itens que também são considerados insumos estratégicos;
- A gestão do sistema de informação do PNI, incluindo a consolidação e a análise dos dados municipais, o envio dos dados ao nível federal dentro dos prazos estabelecidos e a retroalimentação das informações à esfera municipal.

#### Constituem competências da gestão municipal:

- A coordenação e a execução das ações de vacinação elencadas pelo PNI, incluindo a vacinação de rotina, as estratégias especiais (como campanhas e vacinações de bloqueio) e a notificação e investigação de eventos adversos e óbitos temporalmente associados à vacinação;
- A gerência do estoque municipal de vacinas e outros insumos, incluindo o armazenamento e o transporte para seus locais de uso, de acordo com as normas vigentes;
- O descarte e a destinação final de frascos, seringas e agulhas utilizados, conforme as normas técnicas vigentes;

- A gestão do sistema de informação do PNI, incluindo a coleta, o processamento, a consolidação e a avaliação da qualidade dos dados provenientes das unidades notificantes, bem como a transferência dos dados em conformidade com os prazos e fluxos estabelecidos nos âmbitos nacional e estadual e a retroalimentação das informações às unidades notificadoras.

#### **Constituem competências da Secretaria Especial de Saúde Indígena:**

- Também é importante considerar a gestão do Subsistema de Atenção à Saúde Indígena (SASISUS) para operacionalização da vacinação contra a covid-19, de competência da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Informa-se que os Conselhos Distritais de Saúde Indígena (CONDISI) serão consultados sobre a etapa de vacinação dos Povos Indígenas no âmbito de cada Distrito Sanitário Especial Indígena.
- Quanto à logística, informa-se que os Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI) são unidades gestoras descentralizadas do SASISUS, sendo 34 unidades em todo o país, que abrangem mais de um município e, em alguns casos, mais de um estado.
- Com relação ao processo logístico da Rede de Frio para conservação dos imunobiológicos, cada DSEI é responsável pela organização e articulação local. Geralmente, eles realizam essa organização (planejamento, recebimento, armazenamento e distribuição) junto aos municípios. Em alguns casos, ocorre diretamente com os estados ou com a regional de saúde.
- Os imunobiológicos são distribuídos, em sua maioria, diretamente do município para as Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena (EMSI), as quais se responsabilizam, a partir daí, pelo acondicionamento durante o transporte e ações de vacinação nas comunidades indígenas.
- Para isso, cada Distrito apresenta diferentes estruturas, podendo utilizar transporte aéreo, fluvial e/ou terrestre e acondicionamento em refrigeradores domésticos, a luz solar ou câmaras frias, além de caixas térmicas. Ressalta-se que a energia também possui diferentes fontes de alimentação, podendo ser convencional, solar ou por gerador.

- Independentemente da estrutura local, cada EMSI realiza o monitoramento contínuo da temperatura, desde a retirada dos imunobiológicos nos municípios até a ida às aldeias, bem como no seu retorno aos municípios, preenchendo formulários de controle específicos, que são enviados às sedes administrativas.
- Continuamente os Distritos realizam processos de compra para aquisição de equipamentos e insumos de forma a atender suas necessidades. Atualmente, os 34 DSEI contam com 287 refrigeradores solares, que colaboram com as ações de imunizações nas comunidades com maior dificuldade de acesso.
- Assim, para a organização da logística e planejamento da vacinação contra covid-19, avalia-se a necessidade de adotar uma estratégia semelhante à utilizada para a operacionalização da Campanha da Influenza (preenchimento de planilha de ajuste de distribuição por estado e município).

## **ANEXO V - Perguntas de pesquisa e desenhos de estudo para fase de monitoramento pós marketing**

### **Questões relacionadas à segurança**

Eventos Adversos Pós Vacinação (EAPV) são quaisquer eventos adversos à saúde de um indivíduo que ocorrem com associação temporal a uma vacina podendo ou não ter relação causal com a mesma. Nos estudos de fase 3 é possível descrever a proporção de eventos adversos comuns atribuíveis à vacina, no entanto apenas após o uso em larga escala torna-se possível a avaliação de eventos adversos raros. O Programa Nacional de Imunizações já conta com um sistema de vigilância universal, do tipo passivo, para Eventos Adversos Pós Vacinação (EAPV), que incluem eventos adversos pós-vacinal (com ou sem relação causal) bem como erros de imunização.

Com relação às vacinas covid-19 o capítulo “Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação” contido neste documento descreve as ações que serão realizadas em conjunto pelo Programa Nacional de Imunização e a ANVISA para a farmacovigilância após a introdução das vacinas covid-19 no território nacional.

Os sistemas de notificação passiva de EAPV, apesar de gerarem informações valiosas com relação ao descritivo de ocorrência de eventos adversos, usualmente não permitem estabelecer causalidade entre a ocorrência de EAPV e a vacina. Desta forma são necessários outros desenhos de estudos que estabeleçam causalidade entre eventos adversos raros e vacinas.

Considerando o histórico de introdução de outras vacinas, características relacionadas à fisiopatologia da covid-19, características das plataformas de vacina covid-19 em desenvolvimento e dados de estudos em animais a Colaboração Brighton estabeleceu uma lista de Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE) ([link](#)) que poderão estar relacionados as vacinas covid-19 e, portanto, deverão ser monitorados ativamente após a implementação das vacinas covid-19.

Ademais, outras questões precisarão ser avaliadas, a seguir apresenta-se uma lista de perguntas de interesse do Programa Nacional de Imunizações e algumas considerações sobre desenhos de estudos para responder a essas perguntas.

### Perguntas de interesse:

- Qual é a taxa de incidência de EAPV entre as pessoas vacinadas para covid-19 bem como as características clínicas e epidemiológicas (tempo, lugar e pessoa)? Essa incidência está dentro do esperado conforme os resultados dos ensaios clínicos?
- Qual o perfil esperado de ocorrência de EAIE na população não vacinada (linha de base) e na população vacinada?
- Quais são os fatores associados ao desenvolvimento de EAPV e/ou EAIE em indivíduos vacinados?
- Qual é o perfil de segurança da vacina em grupos especiais? A saber:
  - Profissionais de saúde;
  - Gestantes e puérperas;
  - Crianças;
  - Idosos;
  - Imunossuprimidos;
  - Pessoas com comorbidades;
  - Indígenas e outras populações vulneráveis.
- Qual a resposta imune humoral e celular desenvolvida por indivíduos que evoluem com eventos adversos graves.
- Quais são os fatores genéticos associados ao desenvolvimento de eventos adversos graves com forte relação causal com a vacina.
- Quais eventos adversos podem ocorrer a longo/médio prazo após a aplicação da vacina covid-19?
- Quais eventos adversos graves terão relação causal com a vacina?
- Qual é o impacto da coadministração de outras vacinas com as vacinas covid-19 na incidência de eventos adversos?
- A incidência de EAPV e EAIE muda após a aplicação da segunda dose da vacina covid-19?



- Há aumento de casos de EAPV ou EAIE, relacionados no tempo e/ou espaço, que receberam a mesma vacina covid-19 (fabricante/lote)?
- Qual é a avaliação dos atributos qualitativos (simplicidade, aceitabilidade, flexibilidade, qualidade dos dados) e quantitativos (sensibilidade, valor preditivo positivo, representatividade, estabilidade e oportunidade), além da utilidade do sistema de vigilância para EAPV e EAIE?
- Qual é a ocorrência de acidentes laborais nos vacinadores com a vacina covid-19?
- Qual risco de exacerbação da covid-19 induzida pela vacinação?

### **Desenhos de estudo:**

Poderão ser realizados estudos descritivos (relatos de casos, séries de casos e estudos de avaliação) e estudos analíticos (coortes de vacinados, caso-controle aninhado às coortes e caso-controle).

A fonte de informação desses estudos poderá ser originada a partir de estudos primários (como investigações de campo ou estudos de coortes pré-definidos), dados provenientes das ações de vigilância passiva e ativa de EAPV e EAIE bem como avaliação de dados secundários e correlação de bases de dados nos diversos sistemas de informação do Ministério da Saúde, tais como:

- Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI): registro nominal de doses aplicadas;
- E-SUS/Notifica: registro de casos de síndrome gripal por covid-19, EAPV e EAIE;
- Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe): registro de pacientes hospitalizados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou óbitos por covid-19;
- Sistema de Informação Hospitalar: registro de morbidade hospitalar a partir das Autorizações de Internações Hospitalares (AIH);
- Sistema de Informação de Mortalidade (SIM): registro de óbitos por meio da declaração de óbitos (DO);

- Sistema de Informação para Nascidos Vivos (SINASC): registro de puérperas e crianças a partir da declaração de nascidos vivos (DNV).

### **Questões relacionadas à efetividade**

Os dados de eficácia gerados por ensaios clínicos randomizados na fase 3 de pesquisa clínica nem sempre irão refletir as condições observadas em vida real. Fatores como condições de armazenamento e administração, questões relacionadas às populações envolvidas, tempo decorrido após a vacinação e mesmo fatores epidemiológicos poderão afetar a efetividade de uma vacina. Portanto o monitoramento de efetividade deverá ser contínuo e sistemático, visando avaliar os diferentes fatores que poderão impactar na resposta imune em situações de vida real.

### **Perguntas de interesse:**

- Qual é a efetividade direta das vacinas covid-19?
- Qual é a efetividade indireta das vacinas covid-19?
- A efetividade e/ou imunogenicidade (celular e humoral) da vacina covid-19 varia em populações especiais? A saber:
  - Profissionais de saúde;
  - Gestantes e puérperas;
  - Idosos;
  - Imunossuprimidos;
  - Pessoas com comorbidades;
  - Indígenas e outras populações vulneráveis.
- Quais são as características clínicas e epidemiológicas associadas às falhas vacinais?
- Qual a influência da história pregressa de infecções naturais pelo SARS-Cov-2 e demais vírus na resposta imune às vacinas covid-19?
- Quais são os fatores individuais e estruturais que podem estar associados à falha vacinal?

- Qual é o tempo de duração da resposta imune celular e humoral para covid-19?
- Qual é o impacto da coadministração com outras vacinas do calendário vacinal na efetividade e/ou imunogenicidade das vacinas covid-19?
- Qual o papel do reforço natural na duração da proteção conferida pela vacina
- Quais são os mecanismos de ação da vacina: bloqueio da infecção, modificação da morbidade e bloqueio da transmissão (carga viral).
- Qual é o impacto das variantes genômicas do vírus na efetividade da vacina.

#### **Desenhos de estudo:**

- Ensaios clínicos de coadministração com outras vacinas
- Ensaios clínicos com booster/doses de reforço
- Coortes de vacinados para avaliação de efetividade, imunogenicidade, duração da resposta imune, fatores de risco para falha vacinal.
- Coortes de vacinados em grupos especiais (imunossuprimidos, gestantes, puérperas, idosos)
- Estudos de correlação de bancos de dados.
- Estudos de transmissão domiciliar com a reconstrução da cadeia de transmissão
- Estudos de caso controle para avaliação de efetividade da vacina covid-19
- Sequenciamento genômico de cepas da covid-19 em indivíduos com falha vacinal e na população geral.

#### **Avaliação do impacto da introdução das vacinas covid-19:**

Os principais objetivos da vacinação são reduzir a morbimortalidade pela covid-19 e, em um segundo momento, promover o controle da transmissão da covid-19 na população. Para atingir esses objetivos, no entanto, não basta a existência de uma vacina(s) eficaz e segura, faz-se necessário ainda garantir que a(s) vacina seja(m)

administrada(s) nos grupos pré-determinados, na taxa adequada e em tempo oportuno, entre outros fatores. Desta forma o monitoramento do plano de implantação transcende questões relacionadas unicamente às vacinas utilizadas e necessitará de estudos específicos para sua avaliação.

### **Perguntas de interesse:**

- Qual é a cobertura vacinal nos diferentes grupos e locais com indicação de vacinação para covid-19?
- Qual é o impacto da vacinação com as diferentes vacinas na epidemiologia da covid-19?
- Quais são as principais barreiras para não vacinação da população-alvo?
- Qual é a percepção da população em relação a vacina?
- Qual a percepção de risco e qual o impacto da vacinação sobre mudanças comportamentais relacionadas à proteção individual (uso de máscaras e higienização das mãos por exemplo).
- Quais são os conhecimentos, as atitudes e as práticas da população com relação à vacina covid-19?
- Quais são os conhecimentos, atitudes e práticas dos profissionais de saúde sobre a segurança da vacina covid-19?
- Quais são os fatores associados a hesitação em vacinar?
- Quais são os principais mitos em relação às vacinas?
- Qual é a efetividade dos diferentes métodos de vacinação em massa (extramuros, vacinação em escolas e ambientes de trabalho, vacinação em postos de saúde, etc) para atingir elevadas coberturas vacinais nos grupos alvos para vacinação.
- Qual é o impacto populacional de diferentes estratégias de vacinação (grupos prioritários, população geral) na ocorrência de casos graves e óbitos por covid-19?
- Qual é o impacto no meio ambiente pela disposição final dos resíduos da vacinação?

- Qual é a percepção da população não alvo da vacina pela priorização de grupos alvo na introdução da vacina covid-19?
- Quais os riscos e benefícios associados ao uso de forma intercambiada de diferentes vacinas, caso isso venha a ocorrer.
- Qual o impacto dos programas de vacinação sobre a variabilidade gênica viral.

#### **Desenhos de estudo:**

- Estudos ecológicos/avaliação de bases de dados do Ministério da Saúde (e-SUS notifica, SIVEP-GRIPE e SIPNI).
- Estudos transversais de percepção e hesitação vacinal na população geral e nos grupos prioritários.
- Estudos de conhecimentos, atitudes e práticas.
- Estudos qualitativos incluindo estudos etnográficos.
- Monitoramento de notícias e redes sociais.
- Estudos de modelagem matemática.
- Estudos econômicos.
- Estudos de estratégias de implementação.
- Inquéritos soropidemiológicos.

