VACINAÇÃO
BRASIL IMUNIZADO
SOMOS UMA SÓ NAÇÃO

PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE

PÁTRIA AMADA BRASIL
GOVERNO FEDERAL

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

| 1ª edição |

Brasília
16/12/2020

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 de Medeiros

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa
Diretor-presidente Antônio Barra Torres

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

Coordenador-Geral de Planejamento e Orçamento – SVS
Geraldo da Silva Ferreira

Coordenadora do Núcleo de Eventos, Cerimonial e Comunicação da SVS
Eunice de Lima

Organizadores:
Secretaria de Vigilância em Saúde
Aedê Cadaxa; Alexsandra Freire da Silva; Aline Almeida da Silva; Ana Carolina Cunha Marreiros; Ana Goretti Kalume Maranhão; Antonia Maria da Silva Teixeira; Alexandre Amorim; Carlos Eduardo Fonseca; Carlos Hott; Carolina Daibert; Caroline Gava; Elenild de Góes Costa; Erik Vaz da Silva Leocadio; Ernesto Issac Montenegro Renoiner; Eunice Lima; Felipe Cotrim de Carvalho; Isabel Aoki; Juliana Vieira; Karla Luiza de Arruda Calvette Costa; Kelly Cristina Rodrigues de França; Luana Carvalho; Luciana Melo; Lucimeire Neris Sevilha da Silva Campos; Maria Guida Carvalho de Moraes; Marina Morais; Michelle Flaviane Soares Pinto; Patrícia Gonçalves Carvalho; Patrícia Soares de Melo Freire Glowacki; Priscila Caldeira Alencar de Souza; Regina Célia Mendes dos Santos Silva; Robinson Luiz Santi; Rui Moreira Braz; Sandra Maria Deotti Carvalho; Sirlene de Fátima Pereira; Thaís Tâmara Castro e Souza Minuzzi; Victor Bertollo Gomes Porto; Walquiria Almeida.

Este documento foi elaborado tendo por base as discussões desenvolvidas pelos grupos técnicos no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis de acordo com a Portaria nº 28 de 03 de setembro de 2020.

AGRADECIMENTOS

O Ministério da Saúde, por intermédio do Programa Nacional de Imunizações do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde, em parceria com Conass e Conasems estreitou ainda mais a parceria com as Sociedades Científicas, Conselhos de Classe e Organização Pan-Americana da Saúde, para estabelecer uma estratégia de enfrentamento à pandemia da covid-19 no país e um plano de vacinação.

Assim, o Ministério da Saúde agradece o apoio inestimável de todos que contribuíram para a consecução do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a covid-19, reiterando que essa união de esforços coordenados pelo Sistema Único de Saúde é fundamental para o alcance dos objetivos e para superar o desafio de vacinar milhões de brasileiros que compõem os grupos prioritários no menor tempo possível.

Ressalta-se que o êxito dessa Campanha de dimensões nunca vistas no país será possível com a efetiva participação dos milhares de trabalhadores civis e militares, do setor público e privado e de toda a sociedade, destacando-se o trabalho dos milhares de vacinadores espalhados em todo o Brasil, que levarão a vacina a cada um dos brasileiros elencados nos grupos de risco.

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

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 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
DSS	Determinantes Sociais da 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
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
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
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UF	Unidades Federativas

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO **7**

PÚBLICO-ALVO **8**

PRINCIPAIS PREMISSAS DO PLANO **9**

1. INTRODUÇÃO **10**

OBJETIVOS DO PLANO **13**

Objetivo geral 13

Objetivos específicos 13

2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 E GRUPOS DE RISCO **13**

2.1. Novo Coronavírus: Aspectos Epidemiológicos 13

2.2. Caracterização de Grupos de Risco para agravamento e óbito pela covid-19 14

3. VACINAS COVID-19 ..... **16**

3.1. Plataformas tecnológicas das Vacinas COVID-19 em produção 16

3.2. Vacinas candidatas em fase 3 18

3.3. Estrutura do Programa Nacional de Imunizações 21

3.4. Objetivos da Vacinação e Grupos Prioritários 21

3.5. Grupos Prioritários a serem vacinados e estimativa de vacinas necessárias 22

4. FARMACOVIGILÂNCIA **23**

4.1. Precauções e Contraindicações à administração da vacina 25

5. SISTEMAS DE INFORMAÇÕES **27**

5.1. Gestão da Informação 29

6. OPERACIONALIZAÇÃO PARA VACINAÇÃO **31**

6.1. Mecanismo de Gestão 31

6.2. Planejamento para operacionalização da vacinação 31

6.3. Logística para a distribuição de vacinas 37

6.4. Armazenamento 46

7. MONITORAMENTO, SUPERVISÃO E AVALIAÇÃO 47

8. ORÇAMENTO PARA OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINA 50

9. ESTUDOS PÓS-MARKETING 51

10. COMUNICAÇÃO 52

11. ENCERRAMENTO DA CAMPANHA 57

REFERÊNCIAS CONSULTADAS.....59

APÊNDICE 71

DEFINIÇÕES DA CADEIA DE FRIO 71

ANEXOS.....72

ANEXO I. Documento técnico das vacinas COVID-19 em fase 3 de desenvolvimento (documento atualizado em novembro de 2020) 72

ANEXO II. Descrição dos grupos prioritários e recomendações para vacinação 90

ANEXO III. Bases legais e financiamento 93

ANEXO IV. Competências das três esferas de gestão 96

ANEXO V. Perguntas de pesquisa e desenhos de estudo para fase de monitoramento pós-marketing 99

APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde (MS), por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) e do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), apresenta o **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a covid-19**, como medida adicional de 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), criado em 18 de setembro de 1973, 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. É um dos maiores programas de vacinação do mundo, sendo reconhecido nacional e internacionalmente. Atualmente, atende 212 milhões de pessoas, é um patrimônio do estado brasileiro, mantido pelo comprometimento e dedicação de profissionais de saúde, gestores e de toda população. São 47 anos de ampla expertise em vacinação em massa e está preparado para promover a vacinação contra a covid-19.

Para colaboração na elaboração deste plano, o Ministério da Saúde instituiu a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis por meio da Portaria GAB/SVS n° 28 de 03 de setembro de 2020 com a Coordenação da SVS, composta por representantes deste ministério e de outros órgãos governamentais e não governamentais, assim como Sociedades Científicas, Conselhos de Classe, especialistas com expertise na área, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 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. Elaborado pelo 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 existem Vacinas COVID-19 que se encontram em estudos de fase III, algumas já utilizadas emergencialmente em alguns países, embora não haja ainda uma vacina registrada no Brasil.
- Algumas definições contidas neste plano são dinâmicas, condicionadas às características e disponibilidade das vacinas aprovadas para o uso emergencial, e precisarão ser ajustadas como, por exemplo, adequação dos grupos prioritários, população-alvo, capacitações e estratégias para a vacinação.

1. 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 de 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 grave 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 mitigação dos impactos da pandemia, diversos países e empresas farmacêuticas estão empreendendo esforços na produção de uma vacina segura e eficaz contra a covid-19.

O planejamento da vacinação nacional é orientado em conformidade com o registro e licenciamento de vacinas, que no Brasil é de atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme Lei nº 6.360/1976 e regulamentos técnicos como RDC nº 55/2010, RDC 348/2020 e RDC nº 415/2020. Ressalta-se ainda a RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020, que estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional, decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Trata-se de normativa que estabelece os critérios mínimos a serem cumpridos pelas empresas para submissão do pedido de autorização temporária de uso emergencial durante a vigência da emergência em saúde pública, detalhados no Guia da Anvisa nº 42/2020. Está previsto ainda na normativa a exigência de que os pacientes a serem vacinados com vacinas aprovadas para uso emergencial deverão preencher um termo de consentimento livre e esclarecido o qual deve estar complementado com os dados específicos da vacina objeto de autorização de uso emergencial. Ressalta-se que a vacinação é gratuita.

Por meio da Resolução n° 8, de 09 de setembro de 2020 foi instituído o Grupo de Trabalho para a coordenação de esforços da união na aquisição e na distribuição de vacinas contra covid-19, no âmbito do Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da covid-19.

O grupo de trabalho é coordenado pelo representante do Ministério da Saúde, terá a duração de até 90 dias, podendo ser prorrogado por igual período. É formado por representantes de vários ministérios e secretarias do governo federal, e têm como objetivos:

I - Coordenar as ações governamentais relativas à aquisição, ao registro, à produção e à distribuição de vacina(s) com qualidade, eficácia e segurança comprovadas contra a covid-19; e

II - colaborar no planejamento da estratégia nacional de imunização voluntária contra a covid-19.

Para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra covid-19, decorrentes da Encomenda Tecnológica (ETEC) firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca, foi publicada a Portaria GM/MS Nº 3.290, de 4 de dezembro de 2020, instituindo Comitê Técnico no âmbito do Ministério da Saúde.

Compete ao Comitê Técnico acompanhar as ações de pesquisa, desenvolvimento, produção, contratualização, transferência e incorporação tecnológica da vacina AZD 1222/ChAdOx1 nCoV19 contra covid-19. O Comitê é composto por representantes do Ministério da Saúde, tendo sido designados por meio da Portaria GAB/SE nº 684, de 10 de dezembro de 2020.

O Ministério da Saúde realiza o monitoramento técnico e científico do cenário global de desenvolvimento de vacinas contra Sars-CoV-2 e na perspectiva de viabilizar acesso da população brasileira a vacinas seguras e eficazes, se articula com representantes de diversas empresas e laboratórios desenvolvedores de vacinas, para aproximação técnica e logística de candidatas.

Nesse sentido, o Brasil possui negociações em andamento, que totalizam, conforme cronogramas já disponíveis, em torno de 350 milhões de doses de vacinas COVID-19, por meio dos acordos:

1) **Encomenda tecnológica:**

Fiocruz/AstraZeneca – 100,4 milhões de doses, até julho/2021 e em torno de 110 milhões de doses (produção nacional) entre agosto a dezembro/2021.

2) ***Covax Facility*** – 42,5 milhões de doses (laboratórios ainda estão negociando com a *Covax Facility* o cronograma de entrega).

3) Memorandos de Entendimento

Foram firmados memorandos de entendimento, não vinculantes, que expõem a intenção de acordo, podendo sofrer alterações de cronograma e quantitativos a serem disponibilizados, a saber: Pfizer/BioNTech, Janssen Instituto Butantan, Bharat Biotech, Moderna, Gamaleya.

- Instituto Butantan e farmacêuticas Bharat Biotech, Moderna, Gamaleya e Janssen – solicitadas informações de preços, estimativa e cronograma de disponibilização de doses, dados científicos dos estudos de fase I, II e III;

- Pfizer/BioNTech – 70 milhões de doses - 8,5 milhões de doses até junho de 2021, sendo 2 milhões de doses previstas para o primeiro trimestre, 6,5 milhões no segundo trimestre; 32 milhões no terceiro trimestre e 29,5 milhões no quarto trimestre;

- Janssen – 38 milhões de doses – 3 milhões de doses no segundo trimestre de 2021, 8 milhões no terceiro trimestre de 2021, 27 milhões no quarto trimestre de 2021.

A partir dos memorandos de entendimento, o MS prossegue com as negociações para efetuar os contratos, a fim de disponibilizar o quanto antes a maior quantidade possível de doses de vacina para imunizar a população brasileira de acordo com as indicações dos imunizantes.

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 oportunos para operacionalização da vacinação nas três esferas de gestão;
- Instrumentalizar estados e municípios para vacinação contra a covid-19.

2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 E GRUPOS DE RISCO

Desde o início de 2020, a covid-19 dispersou-se rapidamente pelo mundo e até 09 de dezembro de 2020, já haviam sido confirmados mais de 67,7 milhões de casos da doença, 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, no mesmo período, foram confirmados mais de 6,7 milhões de casos da covid-19 e 178 mil óbitos. Foram notificados cerca de 974 mil casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados, com mais de 54% dos casos confirmados para covid-19 (n=529.549), dos quais 51,6% foram em maiores de 60 anos de idade.

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

O risco de complicações pela covid-19 não é uniforme na população, sendo que o risco de agravamento e óbito está relacionado a características sociodemográficas, presença de morbidades, entre outros. Os principais fatores de risco identificados como associados à progressão para formas graves e óbito são: idade superior a 60 anos; diabetes mellitus; doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; hipertensão arterial grave; indivíduos transplantados de órgãos sólidos; anemia falciforme; câncer e obesidade mórbida (IMC≥40).

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 todas as hospitalizações e óbitos por covid-19 notificados, identificou maior risco (sobrerrisco – SR) para hospitalização por SRAG por covid-19 em indivíduos a partir da faixa etária de 45 a 49 anos de idade (SR=1,1), e 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 de idade o SR tanto para hospitalização quanto para óbito por covid-19 apresentou-se maior que 2 vezes comparado à totalidade dos casos, com aumento gradual 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 sobrerrisco 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.

Grupos com elevada vulnerabilidade social

Além dos indivíduos com maior risco para agravamento e óbito devido às condições clínicas e demográficas, existem ainda grupos com elevado grau de vulnerabilidade social e, portanto, suscetíveis a um maior impacto ocasionado pela covid-19. Neste contexto, é importante que os Determinantes Sociais da Saúde (DSS) também sejam levados em consideração ao pensar a vulnerabilidade à covid-19.

A exemplo disso, nos Estados Unidos da América (país mais atingido pela covid-19 nas Américas) por exemplo, os povos nativos, afrodescendentes e comunidades latinas foram mais suscetíveis à maior gravidade da doença, em grande parte atribuído a pior qualidade e acesso mais restrito à saúde. De forma semelhante, no Brasil os povos indígenas aldeados em terras demarcadas são mais vulneráveis à covid-19, uma vez que doenças infecciosas em grupos tendem a se espalhar rapidamente e atingir grande parte da população devido ao modo de vida coletivo e às dificuldades de implementação das medidas não farmacológicas, além de sua disposição geográfica, sendo necessário percorrer longas distâncias para acessar cuidados de saúde, podendo levar mais de um dia para chegar a um serviço de atenção especializada à saúde, a depender de sua localização.

Em consonância a estes determinantes, encontram-se também as populações ribeirinhas e quilombolas. A transmissão de vírus nestas comunidades tende a ser intensa pelo grau coeso de convivência. O controle de casos e vigilância nestas comunidades impõe desafios logísticos, de forma que a própria vacinação teria um efeito protetor altamente efetivo de evitar múltiplos atendimentos por demanda. Assim, no delineamento de ações de vacinação nesta população deve-se considerar os desafios logísticos e econômicos de se realizar a vacinação em áreas remotas e de difícil acesso. Não é custo-efetivo vacinar populações em territórios de difícil acesso em fases escalonadas, uma vez que a baixa acessibilidade aumenta muito o custo do programa de vacinação. Além disso, múltiplas visitas aumentam o risco de introdução da covid-19 e outros patógenos durante a própria campanha de vacinação.

Há ainda outros grupos populacionais caracterizados pela vulnerabilidade social e econômica que os colocam em situação de maior exposição à infecção e impacto pela doença. À exemplo cita-se pessoas em situação de rua, refugiados e pessoas com

deficiência, grupos populacionais que tem encontrado diversas barreiras para adesão a medidas não farmacológicas; outro grupo vulnerável é a população privada de liberdade, suscetível a doenças infectocontagiosas, como demonstrado pela prevalência aumentada de infecções nesta população em relação à população em liberdade, sobretudo pelas más condições de habitação e circulação restrita, além da inviabilidade de adoção de medidas não farmacológicas efetivas nos estabelecimentos de privação de liberdade, tratando-se de um ambiente potencial para ocorrência de surtos, o que pode fomentar ainda a ocorrência de casos fora desses estabelecimentos.

3. VACINAS COVID-19

No atual cenário de grande complexidade sanitária mundial, uma vacina eficaz e segura é reconhecida como uma solução em potencial para o controle da pandemia, aliada à manutenção das medidas de prevenção já estabelecidas.

De acordo com o panorama da OMS, atualizado em 10 de dezembro de 2020, existem 162 vacinas COVID-19 candidatas em fase pré-clínica de pesquisa e 52 vacinas candidatas em fase de pesquisa clínica. Das vacinas candidatas em estudos clínicos, 13 se encontram em ensaios clínicos de fase III para avaliação de eficácia e segurança, a última etapa antes da aprovação pelas agências reguladoras e posterior imunização da população. O detalhamento da produção, estudos em desenvolvimento encontra-se descrito no documento técnico das vacinas em fase III (Anexo I).

3.1. Plataformas tecnológicas das vacinas covid-19 em produção

A seguir são descritas as principais plataformas tecnológicas utilizadas para o desenvolvimento das vacinas em estudo clínico de fase III na ocasião da redação deste documento.

a) Vacinas de vírus inativados – As vacinas de vírus inativados utilizam tecnologia clássica de produção, através da qual é produzida uma grande quantidade de vírus em cultura de células, sendo estes posteriormente inativados por

procedimentos físicos ou químicos. Geralmente são vacinas seguras e imunogênicas, pois os vírus inativados não possuem a capacidade de replicação e assim o organismo não fica exposto às grandes quantidades de antígenos. As vacinas COVID-19 de vírus inativados em fase III são desenvolvidas por empresas associadas aos institutos de pesquisa Sinovac, *Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm/ Beijing Institute of Biological Products* e *Bharat Biotech*.

b) Vacinas de vetores virais – Estas vacinas utilizam vírus humanos ou de outros animais, replicantes ou não, como vetores de genes que codificam a produção da proteína antigênica (no caso a proteína Spike ou proteína S do SARS-CoV-2). Essa tecnologia emprega vetores vivos replicantes ou não replicantes. Os replicantes, podem se replicar dentro das células enquanto os não-replicantes, não conseguem realizar o processo de replicação, porque seus genes principais foram desativados ou excluídos. Uma vez inoculadas, estas vacinas com os vírus geneticamente modificados estimulam as células humanas a produzir a proteína Spike, que vão, por sua vez, estimular a resposta imune específica. O vírus recombinante funciona como um transportador do material genético do vírus alvo, ou seja, é um vetor inócuo, incapaz de causar doenças. As vacinas em fase III que utilizam essa plataforma são: 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).

c) Vacina de RNA mensageiro – O segmento do RNA mensageiro do vírus, capaz de codificar a produção da proteína antigênica (proteína Spike), é encapsulado em nanopartículas lipídicas. Da mesma forma que as vacinas de vetores virais, uma vez inoculadas, estas vacinas estimulam as células humanas a produzir a proteína Spike, que vão por sua vez estimular a resposta imune específica. Esta tecnologia permite a produção de volumes importantes de vacinas, mas utiliza uma tecnologia totalmente nova e nunca antes utilizada ou licenciada em vacinas para uso em larga escala. Atualmente as vacinas produzidas pela Moderna/NIH e Pfizer/BioNTec são as duas vacinas de mRNA em fase III. Do ponto de vista de transporte e armazenamento, estas vacinas requerem temperaturas muito baixas para conservação (-70º C no caso da vacina candidata da Pfizer e -20º C no caso da vacina candidata da Moderna), o que pode ser um obstáculo operacional para a vacinação em massa, especialmente em

países de renda baixa e média.

d) Unidades proteicas – Através de recombinação genética do vírus SARS-CoV-2, se utilizam nanopartículas da proteína Spike (S) do vírus recombinante SARS-CoV-2 rS ou uma parte dessa proteína denominada de domínio de ligação ao receptor (RDB). Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. Tecnologia já licenciada e utilizada em outras vacinas em uso em larga escala. Requer adjuvantes para indução da resposta imune. As vacinas COVID -19 que utilizam esta tecnologia em fase III são a vacina da Novavax, que utiliza como adjuvante a Matriz-M1™, e a vacina desenvolvida pela "*Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical*" e o "*Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences*".

Existem ainda cerca de 40 outras vacinas em estudos clínicos de fase I/II, além de mais de uma centena de projetos em estudos pré-clínicos, o que coloca a possibilidade de haver desenvolvimento de vacinas de 2ª e de 3ª geração, muito mais potentes, com mínimo de reações adversas e conferindo proteção mais longeva.

3.2. Vacinas candidatas em fase III

O quadro abaixo traz um resumo dos dados disponíveis até a data da atualização deste documento (11/12/2020) a respeito das diferentes vacinas em estudos de fase III. Dados adicionais sobre as demais vacinas encontram-se no Anexo I.

Quadro 1. Resumo dos principais dados das vacinas em fase III de pesquisa clínica

Vacina	Plataforma	País e número Partici-pantes	Faixa etária	Esquema Vacinal	Via de aplica-ção	Conser-vação	Link de acesso ao protocolo clínico registrado
1. Coronavac	Inativada	Brasil (13.060)	> 18 anos	2 doses, intervalo 14 dias	IM	2ºC a 8ºC	Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed covid-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals - Full Text View - ClinicalTrials.gov
		Indonésia (1.620)	18-59 anos				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508075
		Turquia (13.000)	18-59 anos				Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (covid-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov
2. Wuhan Institute of Biological (cepa WIV 04)	Inativada	Emirados Árabes (15.000)	> 18 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	2ºC a 8ºC	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=56651
		Marrocos (600)	> 18 anos				http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=62581
3. Beijing Institute of Biological Products (cepa HB02)	Inativada	Argentina (3.000)	18-85 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	2ºC a 8ºC	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)	Subunida de proteica	Inglaterra (15.000)	18-84 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM	2ºC a 8ºC	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995
5. CanSino Biological Inc	Vetor viral não replicante	Paquistão (40.000)	> 18 anos	1 dose	IM	2ºC a 8ºC	Phase III Trial of A covid-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above - Full Text

(Ad5-nCoV)							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.COV2.S)	Vetor viral não replicante	EUA (60.000)	> 18 anos	1 ou 2 doses, intervalo 56 dias	IM	2ºC a 8ºC (3 meses)	A Study of Ad26.COV2.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	2ºC a 8ºC	http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424
		Brasil (5.000)	> 18 anos	1 ou 2 doses, intervalo 4-12 semanas	IM		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04536051
		EUA (40.051)	> 18 anos	2 doses, intervalo 28 dias	IM		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746
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	-18ºC (uma formulação e 2ºC a 8ºC (liofilizada)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396
9. Pfizer/ BioNTech/ Fosun Pharma (BNT162b2)	mRNA que codifica SARS-CoV-2 (SaRNA)	EUA, Brasil, Argentina (43.998)	> 16 anos	2 doses, intervalo 21 dias		-70ºC e 2ºC a 8ºC (até 5 dias)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728
10. NIAID Vaccine Research Center/ Moderna	RNA mensageiro	EUA (30.000)	> 18 anos	2 doses, intervalo 29 dias	IM	-20ºC por (até 6 meses) e 2ºC a 8ºC (até 30 dias)	A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults

(mRNA-1273)							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	Subunidade proteica	China (900)	18-59 anos	2 ou 3 doses, intervalo 28, 56 dias	IM		http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=64718
12. Bharat Biotech	Inativada	Índia (1.125)	12-65 anos	2 doses, intervalo 28 dias	IM	2ºC a 8ºC	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481
13. Medicago Inc.	Partícula semelhante a vírus (VLP)	Canadá (180)	18-55 anos	2 doses, intervalo 21 dias	IM		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697

3.4 Objetivos da Vacinação e Grupos Prioritários

Considerando a transmissibilidade da covid-19 (R0 entre 2,5 e 3), cerca de 60 a 70% da população precisaria estar imune (assumindo uma população com interação homogênea) para interromper a circulação do vírus. Desta forma seria necessária a vacinação de 70% ou mais da população (a depender da efetividade da vacina em prevenir a transmissibilidade) para eliminação da doença. Portanto, em um momento inicial, onde não existe ampla disponibilidade da vacina no mercado mundial, o objetivo principal da vacinação passa a ser focado na redução da morbidade e mortalidade pela covid-19, de forma que existe a necessidade de se estabelecer grupos prioritários para a vacinação.

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 suscetível 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 e dos serviços considerados essenciais.

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

O Plano de Vacinação desenvolvido pelo Programa Nacional de Imunizações em cooperação com o comitê de especialistas da Câmara Técnica, foi baseado em princípios similares aos estabelecidos pela OMS, bem como nas considerações sobre a viabilização operacional das ações de vacinação. Optou-se pela seguinte ordem de priorização: preservação do funcionamento dos serviços de saúde, proteção dos indivíduos com maior risco de desenvolvimento de formas graves e óbitos, seguido da preservação do funcionamento dos serviços essenciais e proteção dos indivíduos com maior risco de infecção.

Desta forma foram elencadas as seguintes populações como grupos prioritários para vacinação: trabalhadores da área da saúde (incluindo profissionais da saúde, profissionais de apoio, cuidadores de idosos, entre outros), pessoas de 60 anos ou mais institucionalizadas, população idosa (60 anos ou mais), indígena aldeado em terras demarcadas aldeados, comunidades tradicionais ribeirinhas e quilombolas, população em situação de rua, morbidades (Diabetes mellitus; hipertensão arterial grave (difícil controle ou com lesão de órgão alvo); doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cérebro-vasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; câncer; obesidade grau III), trabalhadores da educação, pessoas com deficiência permanente severa, membros das forças de segurança e salvamento, funcionários do sistema de privação de liberdade, trabalhadores do transporte coletivo, transportadores rodoviários de carga, população privada de liberdade. Os detalhamentos das especificações dos grupos prioritários e recomendações para vacinação dos grupos elencados acima encontram-se no Anexo

II.

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 MS elaborou **Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação** acordado entre a SVS do MS e a Anvisa. Este documento será utilizado como referência para a vigilância de EAPV com os protocolos já existentes.

O Sistema Nacional de Vigilância de EAPV é composto pelas seguintes instituições:

1. Ministério da Saúde: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações/DEIDT/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).

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 no Manual estão descritos no Protocolo acima citado. Para os **eventos adversos graves,** a notificação deverá ser feita em até 24 horas, conforme portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020.

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

Considerando que a(s) vacina(s) COVID-19 não puderam ser testadas em todos os grupos de pessoas, podem haver algumas precauções ou contraindicações temporárias até que se tenham 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 III, essas precauções e contraindicações poderão ser alteradas.

4.1.1. Precauções

- Em geral, como para 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 risco com a vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável para 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.

7.1.2. Contraindicações

Uma vez que ainda não existe registro para uso da vacina no país, não é possível

estabelecer uma lista completa de contraindicações, no entanto, considerando os ensaios clínicos em andamento e os critérios de exclusão utilizados nesses estudos, entende-se como contraindicações prováveis:

- Pessoas menores de 18 anos de idade (o limite de faixa etária pode variar para cada vacina de acordo com a bula);
- 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.**

5. SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

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 Departamento de Informática do SUS (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).

O sistema possibilita utilizar o QR-Code para facilitar a identificação do cidadão durante o processo de vacinação. Este poderá ser gerado pelo próprio cidadão no Aplicativo Conecte-SUS. 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 Cadastro de Pessoa Física (CPF) 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.

Será realizado pré-cadastro para alguns grupos-alvo. Diferentes bases de dados serão integradas com o SI-PNI e o aplicativo Conecte-SUS para identificar automaticamente os cidadãos que fazem parte dos grupos prioritários. Entretanto, caso o cidadão comprove que faz parte do grupo prioritário e não esteja 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.

As salas de vacina que ainda não estiverem informatizadas e/ou sem uma adequada rede de internet disponível, deverão realizar os registros nominais e individualizados em formulários contendo as dez variáveis mínimas padronizadas. São

elas: CNES - Estabelecimento de Saúde; CPF/CNS do vacinado; Data de nascimento; Nome da mãe; Sexo; Grupo-alvo (idoso, profissional da saúde, comorbidades, etc.); Data da vacinação; Nome da Vacina/fabricante; Tipo de Dose; e Lote/validade da vacina. Posteriormente, esses formulários deverão ser digitados no sistema de informação.

Para as salas de vacina sem conectividade com a internet está previsto um módulo off-line. Essas salas farão registros off-line e depois submeterão seus registros para o servidor assim que a conexão com a internet estiver disponível.

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

A capacidade tecnológica disponível nas salas de vacina – informatização e conectividade determinará o tempo médio para registro do vacinado no Sistema de Informação. Existem cenários diferentes nas salas de vacina, de acordo com as condições tecnológicas (Figura 1).

Caso sejam identificados problemas que impossibilitem o registro eletrônico da vacina, o MS providenciará manual orientativo de tal forma que não gere impactos no ato da vacinação.

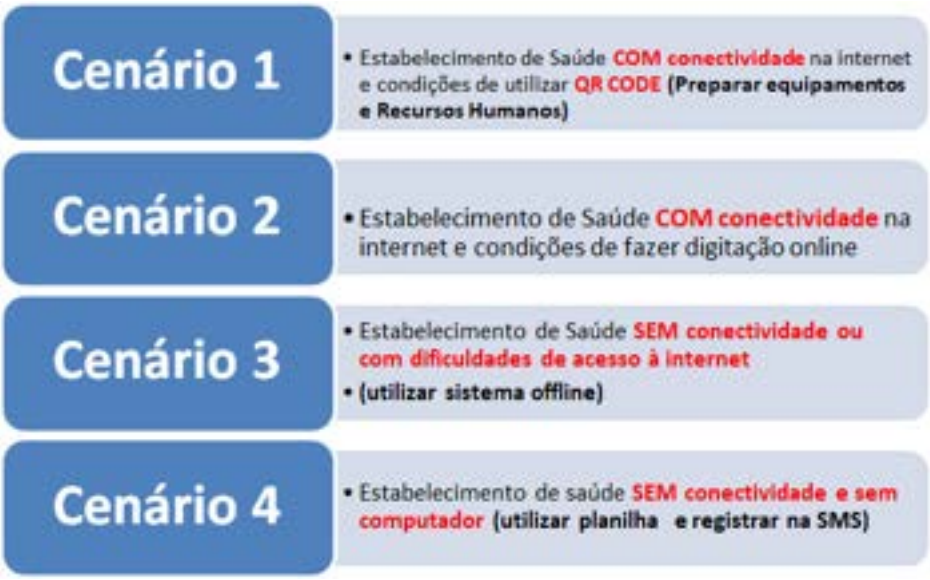


Figura 1. Cenários para registro do vacinado no Sistema de Informação, conforme condições tecnológicas das salas de vacina

Destaca-se ainda que, em consonância com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC n° 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 interopere com ele.

A Notificação e Investigação de EAPV deverão ser realizadas no e-SUS Notifica. Esta será a única via de entrada de dados, já acordado entre a Anvisa e a CGPNI. O formulário de preenchimento dentro do sistema está em fase final de desenvolvimento pelo DATASUS e está sendo construído visando aprimorar o fluxo de informação entre o MS, Anvisa e OMS.

5.1. Gestão da Informação

Para a análise do desempenho da Campanha, informações de doses aplicadas e coberturas vacinais (CV) serão visualizadas a partir de um painel, em desenvolvimento pelo Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS (DEMAS). Serão disponibilizados diferentes gráficos e mapas de contribuição. A extração do conjunto de

microdados estará no OpenDatasus no ambiente LocalizaSUS. Será colocado à disposição o número de doses aplicadas, por UF e municípios, por um determinado período de tempo, por gênero, por faixa etária e por tipo de vacina. Ainda terá o percentual de vacinados, as coberturas vacinais do Brasil, das UF e dos municípios, CV em um determinado período de tempo, por gênero, por faixa etária e o mapa de distribuição espacial das coberturas vacinais segundo as UF e municípios.

O referido painel também apresentará a distribuição dos EAPV, segundo pessoa, lugar e tempo, e ainda, por tipo de vacina e tipos de dose. Serão apresentados os gráficos de dados gerais do Brasil, estados e municípios de acordo com diferentes filtros. Terão dados e informações de EAPV por grupo prioritário, por tipo de evento, por tipo de evento adverso associado, por gênero e faixa etária, por fabricantes e vacinas, por diagnóstico clínico, por tipo de manifestação clínica, por classificação de causalidade e por status da investigação.

Do mesmo modo serão apresentadas informações relativas ao quantitativo de doses das vacinas distribuídas, viabilizando análise de controle de estoque e de utilização das vacinas recebidas pelos estados e municípios.

Os dados e indicadores serão disponibilizados aos gestores, profissionais de saúde e público em geral por meio do painel. Salienta-se que os dados individualizados e identificados estarão disponíveis somente para os profissionais de saúde devidamente credenciados e com senhas, resguardando toda a privacidade e confidencialidade das informações, para acompanhamento da situação vacinal no estabelecimento de saúde.

Reforça-se que os registros das doses aplicadas das vacinas COVID-19 deverão garantir a identificação do cidadão vacinado pelo número do CPF ou do CNS, para possibilitar a identificação, o controle, a segurança e o monitoramento das pessoas vacinadas, evitar duplicidade de vacinação e possibilitar acompanhamento de possíveis EAPV. Estes deverão garantir também a identificação da vacina, do lote, do produtor e do tipo de dose aplicada, objetivando possibilitar o registro na carteira digital de vacinação.

6. OPERACIONALIZAÇÃO PARA VACINAÇÃO

6.1. Mecanismo de Gestão em Saúde

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, são 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.

6.2. Planejamento para operacionalização da vacinação

Capacitações

Serão definidas 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 Conass, Conasems e a presença de apoiadores do MS/OPAS que atuam 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 e a Secretaria de Atenção Primária à Saúde/MS. 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 por meio 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.

Microprogramação

As UF e municípios devem dispor de plano de ação, com base nas diretrizes do Plano Nacional, que contemplem 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.

Essa planificação 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 colaboradores.

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 a covid-19 pode exigir diferentes estratégias, devido à possibilidade da oferta de diferentes vacinas, para diferentes faixas etárias/grupos e também da realidade de cada município. Alguns pontos devem ser considerados pelos municípios para definição de suas estratégias, que envolvem os seguintes aspectos, conforme orientação a seguir:

- 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.

A Rede de Frio e o Planejamento Logístico

A Rede de Frio Nacional organiza-se nas três esferas de gestão, viabilizando a adequada logística de aproximadamente 300 milhões de doses de 47 imunobiológicos distribuídos anualmente pelo PNI, para garantia de vacinação em todo o território nacional. Conta com a seguinte estrutura (Figura 2):

- 1 Central Nacional;
- 27 Centrais Estaduais; 273 Centrais Regionais e aproximadamente 3.342 Centrais Municipais;
- Aproximadamente 38 mil Salas de Imunização, podendo chegar a 50 mil pontos de vacinação em períodos de campanhas;
- 52 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

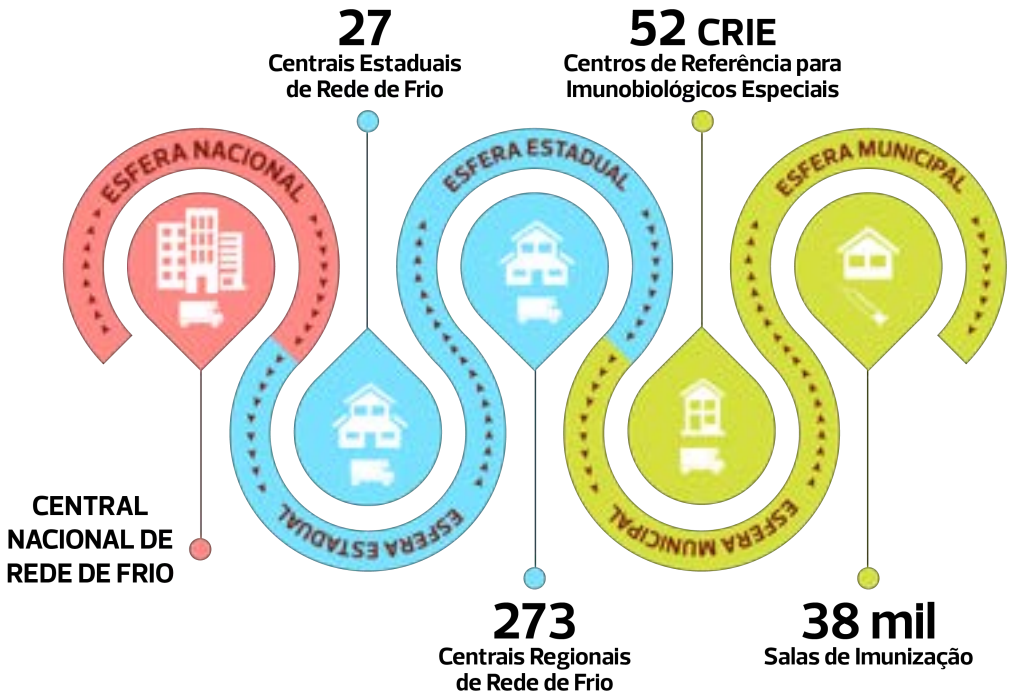


Figura 2 - Organização da Rede de Frio Nacional

Fonte: Adaptado Manual de Rede de Frio, 2017.

A Estrutura Nacional de Logística

A atividade logística é realizada pelo Departamento de Logística/Coordenação-Geral de Logística de Insumos Estratégicos para Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/CGLOG), localizado em Brasília/MS.

A logística é operacionalizada por meio de uma empresa terceirizada (VTC-LOG) que presta os serviços de armazenagem e transporte dos Insumos Estratégicos em Saúde (IES) do Ministério da Saúde. Esta realiza a entrega dos imunobiológicos nas centrais estaduais de rede de frio das 27 UF.

Ressalta-se que o MS possui uma coordenação operando dentro do Centro de Distribuição Logístico (CDL) da empresa que acompanha e fiscaliza in loco toda a operação.

O CDL localiza-se na cidade de Guarulhos - São Paulo, nas proximidades do aeroporto, e possui 36.000 m^2, distribuídos nos seguintes setores:

- Área climatizada: 15º C a 30º C;
- Área de congelados e maturados: até -35º C; e
- Área de refrigerados: 2° C à 8º C.

A área de refrigerados é destinada ao armazenamento, dentre outros, dos imunobiológicos. Dispõe de 7.145 posições palete, dispostos numa área de 7.000 m^2, e encontra-se em processo de expansão em 30 % de sua capacidade, com previsão de conclusão até fevereiro de 2021. Possui capacidade operacional de recebimento de 30.000.000 de doses de vacina/dia, e de produção e expedição de 18.480.000 doses de vacina/dia.

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

Brasília (sede): 1.000 posições palete.
Rio de Janeiro (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. O prazo final de implementação está previsto para a 2ª quinzena de fevereiro de 2021.

A logística de distribuição para as UF é realizada nos modais aéreo e rodoviário, essa última contando com uma frota atual de 100 veículos com baús refrigerados que se encontram em processo de expansão para 150 veículos até o final de janeiro de 2021. Toda frota possui sistema de rastreamento e bloqueio via satélite.

A entrega das vacinas para as UF está prevista para ocorrer nos seguintes modais:

- Regiões Centro Oeste, Sul e Sudeste: modal terrestre.
- Região Norte: modal aéreo.
- Região Nordeste: modal aéreo e terrestre, como se segue:

Para o transporte no modal aéreo, o MS terá o apoio da Associação Brasileira de Empresas Aéreas por meio das companhias aéreas, Azul, Gol, Latam e Voepass, para transporte gratuito da vacina COVID-19 às unidades federadas do país.

REGIÃO NORDESTE		
Origem	**HUB**	
Guarulhos	Recife	Alagoas
		Paraíba
		Rio Grande do Norte
	Bahia	Sergipe
	Ceará	Piauí
		Maranhão

*Deslocamento de Guarulhos até o HUB: Aéreo.

*Deslocamento do HUB até o destino: terrestre.

Ainda, o MS contará com a parceria do Ministério da Defesa, no apoio as ações em segurança, comando e controle e logística para vacinação em áreas de difícil acesso.

A organização das centrais de rede de frio e pontos de vacinação

As centrais de rede de frio são organizadas por portes variados de I à III (Portaria n° 2.682/2013), de acordo com a população, que reflete a demanda de doses e, consequente, volume de armazenamento das estruturas. A sala de vacinação tem sua estrutura definida segundo a RDC n° 50 de 21 de fevereiro de 2002 e os CRIE em consonância com a Portaria n° 48 de 28 de julho de 2004.

A depender do porte da unidade de rede de frio são utilizadas câmaras frias de infraestrutura, ou câmaras refrigeradas para o armazenamento dos imunobiológicos. Em esforço convergente das diversas esferas de gestão, desde 2012, a rede de frio do país vem substituindo a utilização de refrigeradores domésticos pelos equipamentos cadastrados na Anvisa, próprio para o armazenamento seguro das vacinas.

Cadeia de frio

Por meio de uma cadeia de frio estruturada mantém-se rigoroso monitoramento e controle da temperatura, desde as plantas produtoras até os pontos de vacinação, visando a preservação adequada e evitando a exposição dos imunobiológicos distribuídos às condições diversas. A exposição acumulada da vacina às temperaturas mais quentes ou mais frias, ou ainda à luz, em qualquer etapa da cadeia, gera 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.

No que diz respeito às plataformas de ultrabaixa temperatura *(Ultra Low Temperature – ULT)*, que demandam tecnologia diferenciada para adequada preservação da cadeia de frio e incorporação dos imunizantes, a exemplo da Pfizer, em fase de negociação com este MS, são observadas as suas orientações técnicas.

A farmacêutica disponibilizará as vacinas em caixas térmicas, que passam por processo de "qualificação térmica", monitoradas por *datalooger*.

Considerando os resultados preliminares dessa qualificação térmica (ainda em andamento) é possível preservar as vacinas acondicionadas nas caixas que serão fornecidas por um período de até 30 dias, com a substituição periódica do gelo seco em intervalos de cinco dias, se mantidas à temperatura ambiente entre 15° C e 25° C. Neste sentido, fica viabilizada a utilização das caixas para preservação das vacinas até o momento da administração nos usuários.

Para utilização da vacina é necessária que estas se encontrem armazenadas na faixa de temperatura de 2° a 8° C (condição em que pode permanecer até 5 dias) e quando em temperatura ultrabaixa (-70º C), deverá permanecer em temperatura ambiente por trinta minutos antes da administração.

6.3. Logística para a distribuição de vacinas

Com o objetivo de promover a adequada logística da Vacina COVID-19, com segurança, efetividade e equidade, está em andamento um planejamento participativo

com os programas estaduais de imunizações das 27 UF e CGLOG, que se responsabiliza pelo recebimento das vacinas no CDL, pela amostragem e envio das amostras no prazo de 24 horas para análise do INCQS.

Durante a campanha de vacinação contra a covid-19, para promover maior celeridade do processo, e em conformidade com a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008, serão realizadas análises por Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade), no prazo de 48 horas e as análises de bancada com previsão de conclusão em 20 dias. A definição dos processos de análises de bancada das vacinas fornecidas pelo Laboratório Fiocruz (AstraZeneca) está em processo de alinhamento entre as partes envolvidas.

Seguindo os processos internos do MS, os laudos de análise com os resultados são verificados pela Equipe do PNI no Sistema online do INCQS, para posterior liberação no Sistema de Insumos Estratégicos SIES/MS, no prazo de 24 horas. Após a liberação do SIES/MS os lotes ficam disponíveis para distribuição e inicia-se o envio das doses de vacinas as 27 UF por meio de transporte modal aéreo ou rodoviário. As vacinas chegam aos estados em até cinco dias. A distribuição do imunobiológico aos seus respectivos municípios e regiões administrativas é competência dos estados e do Distrito Federal, tendo prazo variável.

O período de vacinação para cada dose da vacina em cada fase é de aproximadamente trinta dias, considerando o intervalo de cerca de 4 semanas entre as doses (intervalo este que é variável para cada vacina). Portanto, para as fases iniciais da vacinação previstas até o momento neste documento, segundo cronograma de entrega e disponibilidade de doses conhecidos até o momento, estima-se que os grupos de maior risco para agravamento e de maior exposição ao vírus estariam vacinados ainda no primeiro semestre de 2021. O Ministério da Saúde estima que no período de doze meses, posterior à fase inicial, concluirá a vacinação da população em geral, o que dependerá, concomitantemente, do quantitativo de imunobiológico disponibilizado para uso. No entanto este cronograma deverá ser revisto uma vez que dependerá da aprovação da vacina para uso emergencial pela Anvisa e existem outras negociações em andamento.

Distribuição da Vacina AstraZeneca/Fiocruz

Considerando o quantitativo de doses acordado inicialmente, as características específicas da vacina (**AstraZeneca/Fiocruz), que incluem o esquema de duas doses,** organizaram-se a campanha de vacinação contra a covid-19 em fases para atender inicialmente os grupos prioritários, conforme quadro 03. Além disso, definiu-se um percentual de perda operacional para esta vacina de 5%. Nesta perspectiva estima-se um total aproximado de 104 milhões de doses para atendimento das populações contempladas nessas fases (Quadro 3).

Quadro 3. Número de doses estimadas de vacina para contemplar as fases 1, 2 e 3 da campanha de vacinação contra a covid-19 (AstraZeneca), Brasil, 2020

Fases	População-alvo	Estimativa de população*	Número estimado de doses de vacina para esquema completo**
1ª	Trabalhadores de Saúde; pessoas de 75 anos ou mais; pessoas de 60 anos ou mais institucionalizadas; população indígena aldeado em terras demarcadas aldeada, povos e comunidades tradicionais ribeirinhas.	14.846.712	31.178.095
2ª	Pessoas de 60 a 74 anos	22.141.622	46.497.406
3ª	**Morbidades:** Diabetes mellitus; hipertensão arterial grave; 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	26.590.034
Total de doses fases 1, 2 e 3		49.650.255	104.265.535

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

*Estimativas em revisão.

1) Trabalhadores de saúde, trabalhadores da educação (dados dos professores) e Forças de Segurança e Salvamento - estimativa da Campanha de Influenza de 2020 - dados preliminares.

2) Idosos (60 anos ou mais) - Estimativas preliminares elaboradas pelo Ministério da Saúde/SVS/DASNT/CGIAE - 2020

3) População Indígena aldeado em terras demarcadas aldeada: dados disponibilizados pelo Departamento de Saúde Indígena – DESAI, novembro de 2020, incluiu indígenas acima de 18 anos atendidos pelo subsistema de saúde indígena.

4) População das comunidades tradicionais ribeirinhas: dados disponibilizados pela Coordenação Geral de Informação da Atenção Primária – SAPS.

5) Quilombolas: estimativa em desenvolvimento pelo IBGE.

6) Comorbidades: PNS-2013 - estimativa em atualização pela PNS 2019.

7) Transportadores Rodoviários de Cargas e Profissionais de Transportes Coletivos: dados do Registro Nacional de Transportadores Rodoviários de Cargas (RNTRC) e Relação Anual de Informações (RAIS), de 2019.

8) Pessoas com deficiência permanente severa de 18 a 59 anos, dados do Censo do IBGE, de 2010.

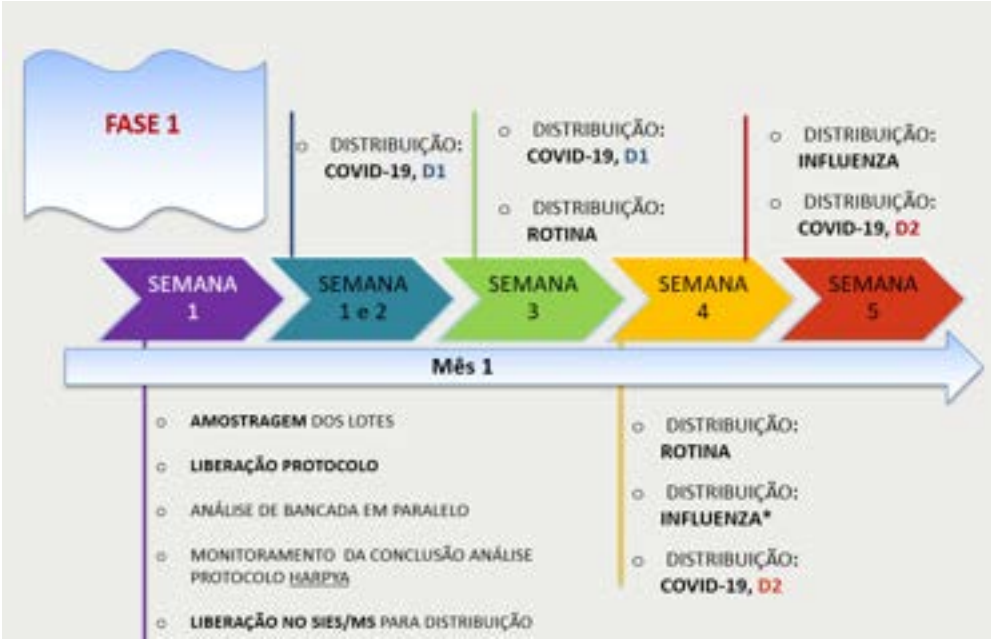
**Considerando esquema de duas doses acrescido de 5% de perda operacional de doses.

O planejamento observa os cronogramas previstos inicialmente, já apresentados pela farmacêutica AstraZeneca. A distribuição tem caráter cronológico organizado no decorrer dos meses, alternando semanalmente as vacinas de rotina e as vacinas destinadas aos grupos prioritários específicos das campanhas da Vacina COVID-19 e influenza, por fases e etapas. Tendo em vista que não se têm disponíveis estudos de coadministração entre as Vacinas COVID-19 e influenza e há coincidência na realização das duas campanhas de vacinação, será pautada essa discussão no âmbito da Câmara Técnica.

O monitoramento e controle de consumo da vacina serão simultâneos à evolução da campanha e observa o percentual de perdas operacionais definidos com base nas características específicas da vacina, que incluem esquema de duas doses e estratégia da vacinação em modo campanha, além do contexto epidemiológico do país, que conduz à proposição adotada de um percentual de perda operacional inicial previsto de 5% (vacina AstraZeneca). Assim, fica definida a reavaliação contínua da necessidade de revisão desse percentual, a cada etapa da campanha de vacinação.

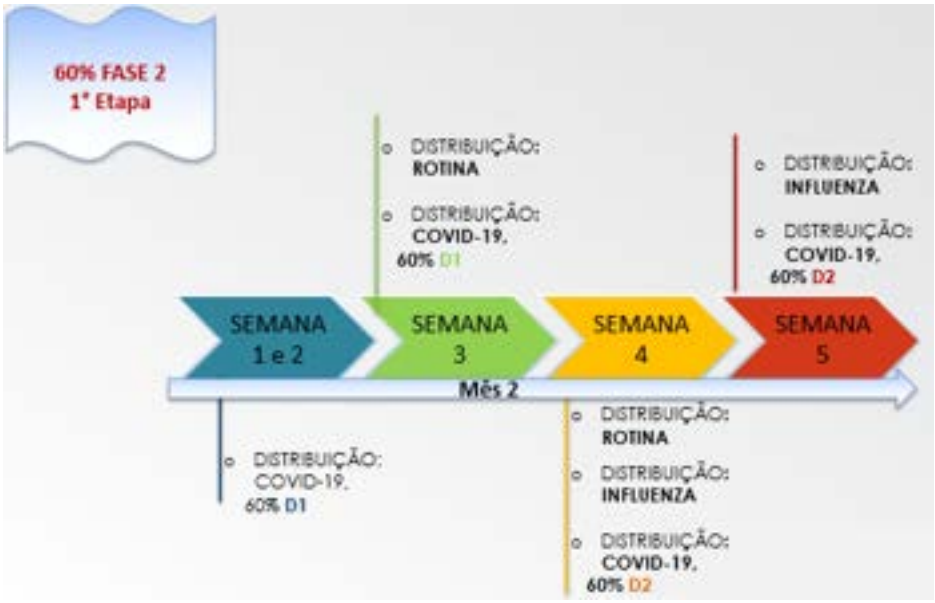
Neste sentido, o planejamento da Fase 1 (vacina AstraZeneca) (Figura 3) foi realizado tendo como base as 30 milhões de doses com previsão de recebimento no primeiro trimestre de 2021 e o quantitativo populacional relativo aos grupos prioritários dessa Fase, inicialmente planejados, de aproximadamente 14,8 milhões de pessoas e a perda operacional estimada de 5%. Assim, estima-se um total aproximado em 15,5 milhões de doses para a Dose 1 (D1) da Fase 1. Considerando que a Dose 2 (D2) tem igual proporção é esperado um saldo negativo, programado a ser suprido na segunda fase (AstraZeneca), que tem sua logística de distribuição programada para o início do mês 2.

Figura 3. Planejamento da fase 1 de distribuição da Vacina COVID-19, das vacinas de rotina e de campanha da influenza, mês 1



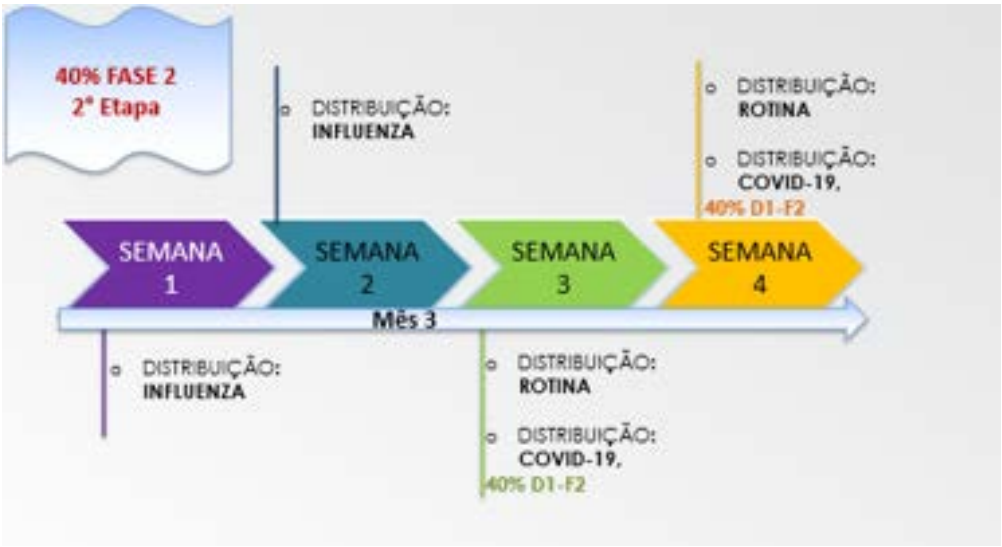
A Fase 2 está subdividida em 2 etapas, sendo que 60% do grupo prioritário está contemplado na primeira etapa, além da população residual a receber D2 não absorvida na Fase 1. Seguindo o padrão adotado, em semanas consecutivas, a distribuição planejada promove a continuidade do serviço de vacinação do País (Figura 4).

Figura 4. Planejamento da primeira etapa da fase 2 de distribuição da Vacina COVID-19, das vacinas de rotina e de campanha da influenza, mês 2.



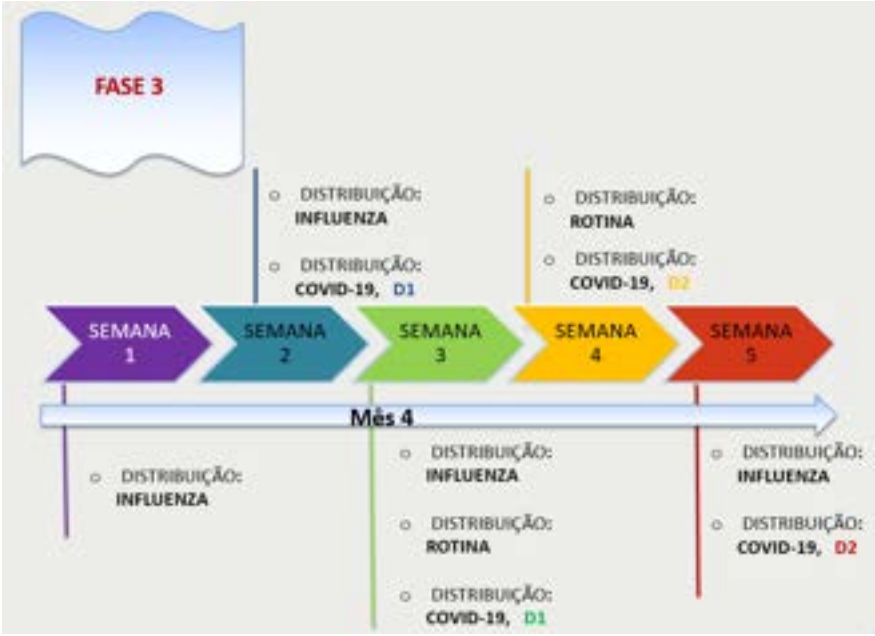
Os 40% restantes do grupo prioritário foram agrupados na segunda etapa da Fase 2, de forma a harmonizar o cronograma de recebimento das vacinas e o quantitativo da população inicialmente planejada para esta Fase (Figura 4):

Figura 5. Planejamento da segunda etapa da fase 2 de distribuição da Vacina COVID-19, das vacinas de rotina e da vacina de campanha influenza, mês 3.



A Fase 3 perfaz a distribuição final do total contratado para primeira etapa de recebimento das vacinas que serão entregues pela farmacêutica AstraZeneca (100,4 milhões de doses), inicialmente planejado, com previsão de vacinação da população com comorbidades.

Figura 6. Planejamento da fase 3 de distribuição da Vacina COVID-19, das vacinas de rotina e da campanha de influenza, mês 4



Além da programação supracitada, haverá continuidade das fases de vacinação nas quais outros grupos populacionais, também considerados prioritários, estarão contemplados, a exemplo dos trabalhadores da educação; trabalhadores dos demais serviços essenciais (forças de segurança e salvamento e funcionários do sistema de privação de liberdade, dentre outros); populações quilombolas (estimativa populacional está em desenvolvimento pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)); população privada de liberdade, pessoas em situação de rua, dentre outros. Desta forma, na medida em que haja aprovação das vacinas, disponibilidade e cronograma de entregas, será possível a avaliação de qual fase esses grupos serão inseridos

Destaca-se ainda que há intenção de oferta da Vacina COVID-19 a toda a população brasileira para qual o imunobiológico esteja aprovado, de maneira escalonada considerando primeiramente a proteção dos grupos vulneráveis e a manutenção dos serviços essenciais, a depender da produção e disponibilização das vacinas.

Distribuição da primeira remessa da Vacina Pfizer

Considerada a evolução das negociações desta Pasta com a farmacêutica Pfizer

e ainda, a previsão de entrega da primeira remessa para o primeiro trimestre de 2021 em uma parcela de 2 milhões de doses, traz-se neste documento as características desta vacina e proposições para utilização da mesma entre grupos prioritários.

Esta vacina, que já teve sua plataforma mRNA discutida no tópico cadeia de frio e vacina, demanda tecnologia diferenciada de armazenamento, orientando uma logística mais restrita e direta, de forma a mitigar potenciais perdas técnicas decorrentes de alguma falha na cadeia de frio ULT. Neste sentido, em planejamento participativo com as 27 UF, a proposta é da utilização desta vacina com a concentração dessas doses em pontos específicos. Assim, está definida a entrega da primeira remessa às centrais estaduais de rede de frio, para distribuição aos estabelecimentos de saúde das capitais (ainda a serem definidas) incluindo as regiões metropolitanas.

Adicionalmente, observado o cronograma de entrega previsto para o primeiro trimestre e considerada a seleção dos grupos prioritários abordados neste documento, para a Fase 1 (primeiro trimestre), o consenso conduzido no planejamento sugeriu a priorização dos profissionais de saúde de maior exposição ao vírus SARS-CoV-2.
Neste sentido, alternativamente à incorporação do resíduo da D2 Fase 1 (AstraZeneca) à Fase 2 (AstraZeneca), foi definido cenário de vacinação com doses da farmacêutica Pfizer aos profissionais da saúde que estiverem envolvidos na atenção a pacientes hospitalizados em municípios pertencentes às capitais e regiões metropolitanas (ainda a serem definidas) durante a pandemia de 2020, que representam aproximadamente 11% (626 mil profissionais) do total de trabalhadores de saúde contemplados na Fase 1.
A sobra identificada de doses, após distribuição aos profissionais supra indicados, para complementar a distribuição do total de 2 milhões de doses que será entregue na primeira remessa, fica indicada à priorização dos demais trabalhadores de saúde por parte dos estabelecimentos selecionados das 27 UF.
Ressalta-se que, dada as características específicas da vacina foi definido como perda operacional prevista de 10% para monitoramento e controle continuado no decorrer desta etapa e posterior ajuste, caso entenda-se necessário.

Outros acordos

No que diz respeito aos demais acordos em andamento (Instituto Butantan e as farmacêuticas: Bharat Biotech, Moderna, Gamaleya) para programação logística faz-se necessário retorno das empresas sobre o quantitativo de doses disponíveis e cronograma de entrega.
No que se refere à vacina da farmacêutica Janssen, a estratégia de vacinação será apresentada na segunda edição do plano.

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, de forma a garantir a precisão dos registros de temperatura (+2° a +8°C).

Em relação à garantia do desempenho dos equipamentos de armazenamento e das condições de manuseio dos imunobiológicos convenciona-se 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 uso de geradores de energia elétrica, nobreak, 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.

7. MONITORAMENTO, SUPERVISÃO E AVALIAÇÃO

O monitoramento, supervisão e avaliação são importantes para acompanhamento da execução das ações planejadas, na identificação oportuna da necessidade de intervenções, assim como para subsidiar a tomada de decisão gestora em tempo oportuno. Ocorre de maneira transversal em todo o processo de vacinação.

O monitoramento está dividido em três blocos, a saber:

1. Avaliação e identificação da estrutura existente na rede;
2. Processos;
3. Indicadores de intervenção.

Para o monitoramento, avaliação e identificação da estrutura existente na rede foram definidos os seguintes dados Quadro 4:

Quadro 4. 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*	N° óbito SRAG, por causas, por municípios.

População-alvo a ser vacinada	N° pessoas por grupo-alvo, por tipo, por instância de gestão.
Casos confirmados	N° Casos confirmados por faixa etária e por município.
Capacidade de armazenamento das vacinas nas instâncias de gestão	Capacidade de armazenamento.
Necessidade de vacinas	N° de doses de vacinas.
Necessidade de seringas	N° de doses de vacinas, por tipo, disponíveis.
RH necessários (capacitados e disponíveis)	N° RH capacitado por município.
Salas de vacina	N° sala de vacinação existente por município.
Equipes fixas e móveis (vacinação intra e extramuros)	N° de equipes fixas e móveis existente por município
Vigilância de Eventos Adversos pós vacinação	N° de pessoas existentes e capacitadas por instância. N° de serviços de referência para entendimento por instância.
Sala de vacina com equipamentos de informática (Computadores) disponíveis	N° de sala de vacinação com equipamento de informática (computadores) por município.
Estudos de efetividade planejados	Nº estudos de efetividades planejados.

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

*Apoio na identificação de novos grupos prioritários.

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 5. 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	N° doses aplicadas (tipo de vacina/ grupo-alvo / faixa etária; por fases da vacinação. Por natureza do serviço (Público / Privado). Por município.
Monitoramento do avanço da campanha por fases/etapas	Metas estabelecidas de alcance da vacinação por período/fases da campanha.
Doses perdidas	Perdas técnicas e físicas por instância de gestão.
Estoque de vacina	N° de doses disponíveis por instância de gestão.
Taxa de abandono de vacinas	N° de primeiras e de segunda doses por instância de gestão.
Notificação de EAPV	N° casos EA PV. Pop-alvo. Por faixa etária. Critério de gravidade - Investigado/encerrado com decisão de nexo causal por instância de gestão.
Boletins informativos	N° boletins informativos produzidos e publicados.

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

7.1. 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. 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. Destaca-se a flexibilidade deste Plano, para acompanhar as possíveis mudanças tanto no cenário epidemiológico da doença, quanto nos estudos das vacinas, podendo exigir alterações no Plano ao longo do processo.

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.

Nos termos da Medida Provisória n. 994, de 06 de agosto de 2020, transformada na Lei Ordinária nº 14107/2020, destaca-se a abertura de crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R$ 1.994.960.005,00, de encomenda tecnológica associada à aquisição de 100,4 milhões de doses de vacina pela AstraZeneca/Fiocruz.

Do mesmo modo, conforme Medida Provisória nº 1003, de 2020 o Poder Executivo Federal adere ao Instrumento de Acesso Global de Vacinas Covid-19 - *Covax Facility*, administrado pela Aliança Gavi (*Gavi Alliance*), com a finalidade de adquirir vacinas contra a covid-19, que consequentemente ensejou a Medida Provisória nº 1004, de 2020, cuja vigência encontra-se prorrogada, a qual abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R$ 2.513.700.000,00, associado à aquisição de 42 milhões de doses de vacinas.

No mais, R $177,6 milhões foram disponibilizados para custeio e investimento na Rede de Frio, na modernização dos CRIE e fortalecimento e ampliação da vigilância de síndromes respiratórias.

Destaca-se, ainda, a disponibilização orçamentária de R$ 80,5 milhões para aquisição de mais de 340 milhões de seringas e agulhas. Serão distribuídos ainda pelo Ministério da Saúde os EPI necessários para os profissionais de saúde envolvidos no processo de vacinação contra a covid-19. É relevante informar que o governo federal disponibilizará crédito extraordinário para aquisição de toda e qualquer vacina que obtenha registro de forma emergencial ou regular e 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 PNI dependerá ainda de uma avaliação criteriosa com relação ao perfil de benefício-risco 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 identificadas as

principais perguntas de pesquisa que precisarão ser respondidas na fase pós-implantação, bem como desenhos de estudos para responder a elas (Anexo V). Essas 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 questões poderão ser avaliadas com os dados gerados pelos próprios sistemas do MS, incluindo avaliações de eficácia, segurança e impacto da vacinação. No entanto, serão necessários ainda estudos adicionais para responder perguntas específicas. Desta forma o MS está trabalhando ativamente para a construção de editais de pesquisa visando viabilizar o desenvolvimento dos estudos necessários.

10. COMUNICAÇÃO

A comunicação é uma importante ferramenta para atingirmos em tempo ágil milhares de cidadãos brasileiros. Pessoas das mais diversas classes sociais e econômicas.

Desta forma a comunicação será de fácil entendimento e disruptiva, com o objetivo de quebrar crenças negativas contra a vacina, alcançando assim os resultados e metas almejadas.

A campanha de combate ao coronavírus tem como objetivo: informar, educar, orientar, mobilizar, prevenir ou alertar a população brasileira, gerando consenso popular positivo em relação da importância da vacinação.

A elaboração da campanha publicitária seguirá um planejamento de acordo com a evolução de cada etapa da vacinação. Começando com mensagens de antecipação e preparação, passando em seguida para a próxima fase de informação à população com clareza: como, quando, onde e para quem será a primeira etapa e demais etapas, baseando-se no uso da ferramenta 5W2H (traduzindo do inglês: quem, quando, onde o

que, porque, como e quanto custa) que tem como objetivo principal auxiliar no planejamento de ações, pois ele ajuda a esclarecer questionamentos, sanar dúvidas sobre um problema ou tomar decisões.

Trazendo benefícios e facilidade na compreensão de fatos e um melhor aproveitamento de informações. Isso acontece pois o 5W2H ajuda a obter respostas que clareiam cenários e a organizar e sistematizar ideias, e preocupações advindas da população.

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 importância da 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 EAPV, a fim de manter a tranquilidade no processo.
- **Profissionais de Saúde** – informação sobre a vacinação e mobilização 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 falsas notícias 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;
- Baixe o aplicativo 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 direto 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.
- No portal eletrônico da covid-19, criar um mapa digital que apresenta para a população e imprensa em geral a quantidade e percentuais de brasileiros vacinados, por regiões e estados integrado com a carteira de vacinação digital do SUS.

Campanha Publicitária fase 1

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

Mote:

- Mensagem principal: Vacinação - Brasil imunizado, somos uma só nação!

Palavras chaves:

- "VACINA SEGURA - É o Governo Federal cuidando dos brasileiros."
- "SUS – Saúde com responsabilidade social. "
- "A VACINA é um direito seu. CUIDAR de você é DEVER nosso! Ministério da Saúde, Governo Federal. "

Peças:

- 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.

Descentralizar a comunicação utilizando atores e personagens regionais com credibilidade, colocando a informação na língua e sotaques culturais de cada região, fazendo assim uma comunicação mais próxima com cada povo.

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

prescrições.

11. ENCERRAMENTO DA CAMPANHA

Nessa estratégia de vacinação e face à diversidade de vacinas a serem utilizadas, de variados grupos selecionados da população para a vacinação, é necessário realizar o monitoramento e avaliação constante durante e após a campanha para verificar o alcance da meta de cobertura, a aceitabilidade da vacina, os eventos adversos, a imunidade de curto e longo prazo, o impacto da introdução da vacina no país e a oportuna identificação das necessidades de novas intervenções.

No decorrer da campanha o monitoramento será constante, com relatórios situacionais periódicos por meio dos instrumentos de informações disponibilizados pelo MS. E após a campanha será realizada a avaliação pós – introdução (estudos pós-marketing). Este trabalho trará subsídios para avaliação dos resultados alcançados, ações assertivas e lições aprendidas nas diferentes esferas de gestão.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **Gestão de Riscos – Diretrizes**. ISO/ IEC 31000:2009 e 31010:2009. Disponível em: http://www.abnt.org.br/.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **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, de 2 de dez. 2020.

AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC n°430 de 8 de outubro de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos. Brasil, 2020.

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa - IN Nº 77, de 17 de novembro de 2020. **Diário Oficial da União**, p. 60440, Brasília, DF, 18 de nov. 2020.

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. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 04 de maio 2005. Disponível em: http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=462

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.http://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/Viw_Identificacao/lei6.259-1975?OpenDocument **Diário Oficial da União**: seção 1, 30 de out. de 1975. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6259.htm.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União**: seção1, 24 de set. 1976. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm.

BRASIL. Medida provisória nº 1.004, de 24 de setembro 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 24 set. 2020. Disponível em: https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=600&pagina=1&data=24/09/2020&totalArquivos=3. Acesso em: 13 de out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002.** Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0050_21_02_2002.html.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n° 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 197, de 26 de dezembro 2017**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 222, de 28 de março de 2018**. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020**. 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, p. 149. Brasília, DF, 27 de ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n°430 de 8 de outubro de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte de Medicamentos. Brasil, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 28 de dez. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GAB/SVS nº 28, de 3 de setembro de 2020. Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 04 set. 2019. https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gab/svs-n-28-de-3-de-setembro-de-2020-275908261.

BRASIL. Ministério da Saúde. 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). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 01, 02 de fev. 2020. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 264 de 17 de fevereiro de 2020. Altera a Portaria de Consolidação n 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p 197, 19 de fev. 2020. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-264-de-17-de-fevereiro-de-2020-244043656.

BRASIL. Ministério da Saúde. 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 7 nov. 2013 Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2682_07_11_2013.html

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 1.883, 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, p. 127, Brasília, DF, 24 dez. 2018. Disponível em https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/56641437.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório Técnico – **Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2.** Disponível

em: https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2020/novembro/13/20201030_cgpclin_decit_sctie_ms_relatorio_tecnico_monitoramento_vacinas_sars-cov-2_final.pdf. Brasília, 2020.

BRASIL. Presidência da República. 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 24 de out. 2020. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/medida-provisoria-n-1.003-de-24-de-setembro-de-2020-279272787. Acesso em: 13 de out. 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 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial Nº 38. Doença pelo Coronavírus covid-19. Semana Epidemiológica 44** (25/10 a 31/10/2020). Disponível em: https://www.gov.br/saude/ptbr/media/pdf/2020/novembro/13/boletim_epidemiologico_covid_38_final_compressed.pdf/.

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações**, 5. ed. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença pelo Coronavírus COVID-19. **Boletim Epidemiológico Especial Nº 35. Doença pelo Coronavírus covid-19. Semana Epidemiológica 41 (04/10 a 10/10/2020)**. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/October/15/Boletim-epidemiologico-COVID-35.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019.** Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 28 de julho de 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048_28_07_2004.html

BRASIL. Presidência da República. 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. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 24 de out. 2020. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/medida-provisoria-n-1.003-de-24-de-setembro-de-2020-279272787. Acesso em: 13 de out. 2020.

BRASIL. Secretaria Executiva. Portaria Nº 684, de 10 de dezembro de 2020. Composição do Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a Covid19, decorrentes da Encomenda Tecnológica firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca. **Diário Oficial da União**: seção 2. Brasil, 11 de dez. 2020. Disponível em: https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=11/12/2020&jornal=529&pagina=34&totalArquivos=47.

CANSINO BIOLOGICS INC.; BEIJING INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY. **Phase III Trial of A COVID-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above**.

CANSINO BIOLOGICS INC.; BEIJING INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY; JIANGSU PROVINCE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **A Clinical Trial of A COVID-19 Vaccine Named Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)**.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19**.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)**, Division of Viral Diseases. 2 de nov. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html CEPI. 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.

DOREMALEN, N. VAN et al. **ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonias in rhesus macaques.** v. 586, n. 7830, p. 578–582, 22 Oct. 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2608-y

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**. Disponível em: https://standpunkt.jetzt/wp-content/uploads/2020/07/COVID19-Report-9-Imperial-College.pdf.

FIGLIOZZI, Stefano et al. **Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. European journal of clinical investigation**, p. 13362, 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** .2020. Acesso em: http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00547-2020

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **População estimada em 2020**. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ. **Taxas de mortalidade específicas por idade COVID-19**. Disponível em: 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**. V. 66. n. 7. pp. 861-863. 27 Oct. 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000700861&lng=en&nrm=iso.

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-announcesacceleration-of-its-covid-19-vaccine-candidate-phase-1-2a-clinical-trial-to-begin-in-second-half-ofjuly.

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) May. 2020. Disponível em: 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/

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.

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.** Disponível em**:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04540419

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **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, 2020.

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-produzirao-vacina-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, 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**. v. 38, 2020. Disponível em: 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. 2020.09.23.20199604, 2020.

SAHIN, U. et al. **Concurrent human antibody andTH1 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, oby.22831. 09 Apr 2020. Disponível em: 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.

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

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**, v. v24092020, 2020.

WALSH, E. E. et al. **RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study**. medRxiv, p. 0.1101/2020.08.17.20176651, 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, 9, Aug. 2020.

WHO. **Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: https://covid19.who.int/. 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. Disponível em: 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). Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1

WHO. **Global Advisory Committee on Vaccine Safety**, 27-28 May 2020. Disponível em: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1eQf2TXXPi4Y3U1zFSo2j0pyp73gagdJx4p-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. Acesso em: 12 de nov. 2020.

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

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. 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 III 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 epítopos 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 β-propionolactona, purificado e adsorvido em Hidróxido de alumínio. A vacina deve ser conservada em temperaturas de 2º C a 8º 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 µg) 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 µg (comparado com a dose de 3 µg), 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 07/2020 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 β-propiolactona e adsorvida em 0,5 mg de hidróxido de alumínio.

A vacina deve ser conservada em temperaturas de 2º C a 8º C, administrada por

via intramuscular, com apresentação de 0,5 mL por dose.

Nos estudos de fase I, 96 voluntários de 18 a 59 anos receberam três doses da vacina em diferentes concentrações (2,5; 5; e 10 µg/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 µg/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 I, 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 III estão sendo conduzidos no Peru, 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 β-propiolactona e adsorvido em hidróxido de alumínio (0,45 mg/mL). A vacina deve ser conservada em temperaturas de 2º C a 8º C, administrada por via intramuscular, com apresentação de 0,5 mL por dose.

Estudo de fase I/II 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 III 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 epítopos 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 epítopos 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 tridimensionais, 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 (Sf*9). Foi adicionado à vacina um adjuvante à base de saponina, o Matrix-M1. A vacina é formulada em apresentação líquida, conservada entre + 2 e + 8º 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 na 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 mil 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 das 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 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 ao 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 Adenovírus 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° C e, por pelo menos três meses entre 2° C e 8° 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 ($5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$ 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 e; 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 $5x10^{10}$ e $1x10^{11}$ 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 $5x10^{10}$ e $1x10^{11}$ 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 $5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$ 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 $5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$ 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.COV2.S em dose de $5x10^{10}$ 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.COV2.S 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 candidatada está sendo desenvolvida pelo laboratório *CanSino Biological Inc./Beijing Institute of*

Biotechnology, da China.

A vacina é de administração intramuscular, deve ser conservada entre 2º C e 8º C com apresentação de 5 x 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 (5×10^{10}, 1×10^{11}, e $1{,}5\times10^{11}$ 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 demostrada 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, IFNγ-ELISpot específico para glicoproteína Spike do SARS-Cov-2 foi demostrada 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 1×10^{11} ou 5×10^{10} partículas virais) ou placebo. Soroconversão para anticorpos neutralizantes no dia 28 após a vacinação foi observada em 59% e 47% nos grupos $1x10^{11}$ e $5x10^{10}$ 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 IFNγ-ELISpot no dia 28 foram observadas em 90% e 88% dos grupos $1x10^{11}$ e $5x10^{10}$ 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 doses.

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 $1x10^{11}$ e $5x10^{10}$ partículas virais, respectivamente. Eventos adversos severos foram relatados por 9% e 1% nos grupos vacinados com as doses de $1x10^{11}$ e 5×10^{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%) e artralgia (13% e 10%)

Estudos de fase III com objetivo de incluir 40 mil 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, Adenovírus Ad26 (rAd26) e Adenovírus 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 -18º C e outra liofilizada, que deve ser conservada entre 2º C e 8º 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 rAd26 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 serio foi detectado.

As respostas IgG foram observadas em todos os participantes, com títulos médios geométricos significativamente superior 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 gama 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 III, 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 I, 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 II/III. 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 -70º C. Em recipientes de transporte, com gelo seco, a vacina pode permanecer por até 15 dias e em refrigeradores normais (2 a 8º 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 demonstrada a 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 I.

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

Os estudos de fase III 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 - 20º C por até 6 meses e em temperaturas de 2º a 8º C por até 30 dias.

Os estudos de fase I 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 II/III. 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 da fase III conduzidos nos Estados Unidos, incluíram 30 mil 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 socais, profissionais de educação física, médicos veterinários 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 predefinidas.	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 aldeado em terras demarcadas aldeada	Indígenas aldeados 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.
Povos e comunidades tradicionais ribeirinhas e quilombolas	Povos habitando em comunidades tradicionais ribeirinhas ou quilombolas	A vacinação deverá ser realizada por meio de estratégias específicas a serem planejadas no nível municipal, em algumas regiões haverá apoio da operação gota.

Grupo com comorbidades*	Para indivíduos com comorbidade já descritas, de acordo com a faixa etária indicada pela Anvisa. (Diabetes mellitus; hipertensão arterial sistêmica grave (de difícil controle e/ou com lesão de órgão-alvo); doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; obesidade grave (IMC≥40).	Indivíduos pertencentes a esses grupos serão pré-cadastrados no SIPNI, aqueles que não tiverem sido pré-cadastrados poderão apresentar qualquer comprovante que demonstre pertencer a um destes grupos de risco (exames, receitas, relatório médico, etc.) Adicionalmente poderão ser utilizados os cadastros já existentes dentro das Unidades de Saúde. Mantém-se a necessidade de prescrição médica especificando o motivo da indicação da vacina, que deverá ser apresentada no ato da vacinação.
Trabalhadores da educação	Todos os professores e funcionários das escolas públicas e privadas.	Nessa estratégia será solicitado documento que comprove a vinculação ativa do profissional com a escola ou apresentação de declaração emitida pela escola.
Pessoas com deficiência permanente severa	Para fins de inclusão na população-alvo para vacinação, serão considerados indivíduos com deficiência permanente severa aqueles que apresentem uma ou mais das seguintes limitações: 1 - Limitação motora que cause grande dificuldade ou incapacidade para andar ou subir escadas. 2 - Indivíduos com grande dificuldade ou incapacidade de ouvir (se utiliza aparelho auditivo esta avaliação deverá ser feita em uso do aparelho). 3- Indivíduos com grande dificuldade ou incapacidade de enxergar (se utiliza óculos ou lentes de contato, esta avaliação deverá ser feita com o uso dos óculos ou lente). 4- Indivíduos com alguma deficiência intelectual permanente que limite as suas atividades habituais, como trabalhar, ir à escola, brincar, etc.	Deficiência autodeclarada
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 e salvamento ou apresentação de declaração emitida pelo serviço em que atua.
Sistema de privação de liberdade		
Funcionários do sistema de privação de liberdade.	Agente de custódia e demais funcionários.	O planejamento e operacionalização da vacinação nos estabelecimentos penais deverão ser articulados com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e Secretarias Estaduais de Justiça (Secretarias Estaduais de Segurança Pública ou correlatos), conforme a Política
População privada de liberdade	População acima de 18 anos em estabelecimentos de privação de liberdade.	

		Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional (PNAISP).

ANEXO III. Bases Legais e Financiamento

Bases legais	
RDC n° 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 n° 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. https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gab/svs-n-28-de-3-de-setembro-de-2020-275908261
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. https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-8-de-9-de-setembro-de-2020-276627239
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. https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/recomendacao-conjunta-n-1-de-9-de-setembro-de-2020-278467073
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. " https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=8894916&disposition=inline
RDC n°430 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. https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-77-de-17-de-novembro-de-2020-288986932
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). https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-3.190-de-26-de-novembro-de-2020-290849829

Portaria Nº 684, de 10 de dezembro de 2020	Comitê Técnico para o acompanhamento das ações relativas à vacina AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19 contra a covid19, decorrentes da Encomenda Tecnológica firmada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a empresa AstraZeneca.

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:

- O Subsistema de Atenção à Saúde Indígena (SASISUS) foi criado em 1999, a partir da Lei nº 9836/1999, que acrescentou os artigos 19-A à 19-H à Lei nº 8080/1990 e definiu a União como responsável pela atenção primária à saúde da população residente dentro das Terras Indígenas. O atendimento às comunidades indígenas aldeadas, realizado pela Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS), considera a realidade local, os determinantes ambientais e outras especificidades, bem como a logística de transporte das Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena, que utiliza diferentes modais (terrestre, fluvial e aéreo) para acesso às localidades de difícil acesso. A população estimada para vacinação como grupo prioritário considera a população indígena aldeada dentro dos critérios deste plano e a legislação vigente do escopo de atuação da SESAI.
- 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 III 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-vacinais (com ou sem relação causal) bem como erros de imunização.

Com relação às Vacinas COVID-19 o "Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação" (publicação pendente) 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) 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;
    - Indígena aldeado em terras demarcadas 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 predefinidos), 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 III 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 predeterminados, 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 e 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 soroepidemiológicos.

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PÁTRIA AMADA BRASIL
GOVERNO FEDERAL