



VOTO Nº 111/2022/SEI/DIRES/ANVISA

Processo nº 25351.905522/2021-83

Avaliação da Anvisa acerca da solicitação de uso emergencial que amplia o uso da Vacina Coronavac para a população pediátrica acima de 3 anos a 5 anos.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO)
Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

Relator deste Voto: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

O presente voto traz a avaliação dessa Quinta Diretoria sobre a solicitação de uso emergencial que amplia o uso da vacina Coronavac para a população pediátrica de 3 a 5 anos de idade, notadamente acerca dos aspectos de segurança e dados de monitoramento avaliados nesse processo.

Ao iniciar a minha avaliação, ressalto o minucioso processo de avaliação ao qual o presente processo foi submetido. Destaco, de plano, a análise desempenhada pelo corpo técnico da Agência em vista da documentação que instrui o processo de avaliação. Cumprimento e agradeço o Gerente Geral da Ggbio (produtos biológicos), Gustavo Mendes, e estendo meus cumprimentos também à Carolina Blades e Brenda Valente, servidoras desta agência que ofereceram suas contribuições e posicionamentos, apontando todos os aspectos regulatórios associados a esta deliberação; agradeço à Gerente de Farmacovigilância, Helaine Capucho, em nome de quem cumprimento a toda área técnica.

A Agência contou com o auxílio de consultores *ad-hoc*, especialistas externos de notório saber que, à luz de suas experiências profissionais e de seus conhecimentos técnicos e científicos, trouxeram significativa contribuição técnica ao processo.

Diversas reuniões foram conduzidas com os desenvolvedores da vacina - o Instituto Butantan - membros da academia e especialistas no tema.

Nossos agradecimentos: à pesquisadora Valéria Valim, do Projeto Curumim; a Dra. Rafaella Fortini, do estudo Immunita; ao Dr. Manuel Barral, do estudo Vigivac; ao Dr. Marco Aurelio Sáfy, representante de sociedades médicas.

Nesse sentido, sublinho os esforços envidados pela agência no sentido de ir ao encontro de dados, de novos e recentes dados, que pudessem robustecer o processo de avaliação. Assim como fizemos antes, desde o dia 17 de janeiro de 2021, quando aprovamos as primeiras vacinas no Brasil, a Anvisa atuou de forma proativa, foi além da modelagem tradicional de prospecção de evidências técnicas e científicas; não fomos reativos, ao contrário, tivemos papel ativo; não fomos burocráticos ou inertes na busca de evidências, estivemos a todo tempo inquietos, quebrando paradigmas e, determinados a reunir o máximo de dados disponíveis; dados que nos trouxessem o ponto de maturidade para essa avaliação.

Um dia sequer foi desperdiçado nessa trajetória. Não paramos. Conhecemos a nossa missão legal e a nossa vocação como uma agência de acesso: acesso a medicamentos e terapias para a população brasileira, ancorado no tripé segurança, qualidade e eficácia.

A cobrança pública sobre a avaliação de hoje constitui um processo absolutamente natural e que nos mobiliza, não há dúvida, e reforça as nossas atenções. Tem sido assim desde o início da pandemia e encaramos o fenômeno com muito espírito público e senso de responsabilidade.

Esses mesmos atributos - espírito público e senso de responsabilidade - guiam o nosso trabalho de regulação voltado à proteção da saúde e vida das pessoas.

Se só agora estamos concluindo a avaliação do uso emergencial da Coronavac para crianças de 3 a 5 anos de idade, é porque só agora o conjunto de evidências colhidas aponta para um caminho seguro de avaliação. É nessa maturidade do processo regulatório que residem os pilares que sustentam as autorizações de medicamentos e terapias.

Nessa perspectiva, documentos acostados aos autos demonstram que também foi realizada extensa busca de literatura científica com ampla investigação de dados, alcançando as melhores evidências disponíveis para realização de uma análise benefício-risco robusta.

Para conferir a dimensão de todas as discussões realizadas, no âmbito do monitoramento das vacinas de Covid-19, destaco que foram conduzidas, ao todo, 12 reuniões (SEI 1961223), a saber:

Data da Reunião	Pauta	Participantes
24/09/2021	Novos dados de estudos observacionais	Anvisa FIOCRUZ
28/10/2021	Monitoramento de vacinas COVID19	Anvisa FIOCRUZ
16/11/2022	Vacina COVID-19	Anvisa FIOCRUZ
19/11/2021	Estudo em condução em Minas Gerais, que envolve o monitoramento 3000 (três mil) vacinados, com acompanhamento da resposta imunológica, pesquisa capitaneada pelo Instituto René Rachou/Fiocruz Minas.	Anvisa FIOCRUZ
09/12/2021	Monitoramento de vacina COVID19.	Anvisa FIOCRUZ
21/12/2021	Dados de imunogenicidade da CORONAVAC.	Anvisa Fiocruz
28/12/2021	ANVISA/FIOCRUZ/BUTANTAN Metodologia dos ensaios de neutralização; Dados de imunogenicidade para a variante delta; Estudos de eficácia das vacinas frente à variante ômicron.	Anvisa Instituto Butantan FIOCRUZ
31/01/2022	Monitoramento das vacinas COVID/19.	Anvisa Fiocruz
31/03/2022	Monitoramento Vacina Covid-19 e discussão sobre tratamento Molnupiravir.	Anvisa FIOCRUZ
15/06/2022	1) Apresentar dados em especial foco das vacinas COVID-19 crianças e adolescentes; 2) Dados epidemiológicos da COVID-19 e doenças	Anvisa

	epidemiológicas.	Fiocruz
30/06/2022	Projeto Curumin - Vacina COVID-19	Anvisa Secretaria de Saúde do Espírito Santo HUCAM

A pandemia da COVID-19 gerou diversas perguntas, muitas das quais permanecem sem respostas. Passados mais de dois anos, ainda persistem questionamentos em relação à evolução do vírus causador da doença, em especial quanto à sua capacidade de mutação.

A Anvisa, portanto, segue acompanhando a evolução do conhecimento sobre a doença, como também atenta aos processos tecnológicos que apontam para novas gerações de vacinas.

A vacinação em massa, por sua vez, trouxe um conhecimento relevante sobre a utilização da vacina na via real; trouxe também informações contundentes sobre a efetividade das vacinas. O sucesso da vacinação e de seus benefícios são indiscutíveis.

De acordo com artigo científico publicado na revista *The Lancet (Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study)* em 23/06/2022, o Centro para Doenças Infecciosas do *Imperial College* de Londres fez estudo e análise por modelagem, que concluiu pela estimativa de que, no primeiro ano, **as vacinas para Covid-19 salvaram em torno de 20 milhões de vidas** (1).

O estudo buscou quantificar o impacto global no primeiro ano dos Programas de Vacinação contra a COVID-19, com base nos dados oficiais de óbitos relatados por COVID-19. Os resultados mostraram uma redução global de 63% no total de mortes (19,8 milhões de 31,4 milhões) durante o primeiro ano de vacinação contra a COVID-19.

A partir do mesmo estudo, estima-se que, em países de baixa renda, mais 45% das mortes poderiam ter sido evitadas se a meta de cobertura vacinal de 20% fosse atingida por cada país; e que mais 111% das mortes poderiam ter sido evitadas se a meta de 40% estabelecida pela OMS tivesse sido cumprida por cada país até o final de 2021 (1).

Nesse contexto, considero importante ressaltar o histórico da utilização da vacina Coronavac, uma plataforma vacinal que tem como característica a tecnologia de vírus inativado.

Em 17 de janeiro de 2021, o Instituto Butantan recebeu desta Agência a autorização de uso emergencial para a vacina, com indicação para indivíduos maiores de 18 anos. Em 20 de janeiro de 2022, foi aprovada a ampliação de uso para pacientes de 6 a 17 anos. E hoje, passados seis meses desde a autorização do uso infantil da vacina, estamos novamente reunidos para avaliar a inclusão das crianças mais novas, de 3 a 5 anos, dentre a população passível de imunização.

De acordo com o artigo científico *Omicron thwarts some of the world's most-used COVID vaccines*, publicado na revista *Nature* em janeiro/2022, os dados disponíveis apontam que as vacinas de vírus inativado foram as mais utilizadas mundialmente durante a pandemia de Covid-19. Tais vacinas foram fundamentais na campanha pela cobertura vacinal mundial no enfrentamento à pandemia. Elas incluem aquelas fabricadas pelas empresas Sinovac e Sinopharm, que juntas respondem por quase 5 bilhões das mais de 11 bilhões de doses de vacinas COVID-19 entregues globalmente até agora (<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00079-6>).

Conforme dados constantes do Relatório Periódico de Benefício-Risco (RPBR) da Vacina Coronavac, datado de 16 de abril de 2022, até esta data, 1.728.606.223 doses da vacina COVID-19 foram fornecidas na China. De acordo com o esquema de imunização de 2 doses com intervalo de 14 a 28 dias, o número de pessoas vacinadas é estimado em 864.303.111. As doses cumulativas da vacina COVID-19 fornecidas em outros países/regiões é de 1.110.750.835 doses. Com base no esquema de imunização de duas doses com intervalo de 14 a 28 dias, o número de pessoas vacinadas é estimado em 555.375.417 em outros países/regiões. Portanto, as doses cumulativas da vacina COVID-19 fornecidas em todo mundo é de 2.839.357.058 doses e o número total de pessoas que usaram a vacina até agora é estimado em 1.419.678.52.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, acessados em 11/07/2022, já foram aplicadas no Brasil 103.952.455 de doses da vacina Coronavac (2), o que demonstra a importância da utilização dessa vacina no âmbito do Programa Nacional de Imunizações.

Meus cumprimentos ao Instituto Butantan e a todos os seus cientistas e colaboradores pelos esforços em prol da ciência e em defesa da saúde da população brasileira.

Os evidentes avanços da vacinação e o do seu sucesso jogaram luz sobre a necessidade de seu alcance para todos os públicos elegíveis.

Desde o início da pandemia, dados preliminares apontam que recém-nascidos, crianças e adolescentes são, em princípio, menos impactados pela Covid-19 do que os adultos. A maioria apresenta sintomas leves; hospitalização e óbito de pacientes pediátricos são menos comuns.

De acordo com artigo publicado no periódico *BMJ Journals (Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections)*, existem vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infecção pediátrica por SARS-CoV-2, alguns dos quais poderiam explicar esta condição. As crianças têm menos conversores de angiotensina receptores de enzimas (ECA), levando à diminuição da infecção celular, e anticorpos neutralizantes pré-existentes e imunidade de células T para coronavírus sazonal, que podem proteger de forma cruzada contra a COVID-19 (3).

Apesar disso, crianças e adolescentes podem, sim, ter desfechos ruins, incluindo manifestações graves e únicas, e até o óbito. Com efeito, o reconhecimento da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), uma condição com risco de vida com altas taxas de morbimortalidade, reforça a importância da proteção de crianças e de adolescentes.

Por sua vez, em revisão sistemática da literatura publicada na revista especializada *JAMA Pediatrics* em 2020 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents A Systematic Review*), os autores destacaram que as crianças correm risco de infecção semelhante à da população em geral, embora sejam menos propensas a apresentar sintomas graves. Esse achado deve ser considerado nas análises de transmissão e controle. Os dados sugerem que crianças, mesmo apresentando sintomas leves ou assintomáticos, podem ser fonte de transmissão viral. Isso ressalta a importância de extensas estratégias preventivas para essa população (4).

O fardo das populações pediátricas por COVID-19 é amplo, com impactos físicos, sociais, emocionais e de aprendizagem, incluindo sinais e sintomas que podem ser persistentes e incapacitantes.

Um relatório elaborado pelo grupo de pesquisa do hospital universitário do Hospital das Clínicas HCFMUSP, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, mostrou que, aproximadamente, 40% dos sobreviventes pediátricos de COVID-19 confirmados em laboratório relataram pelo menos um sintoma persistente e 25% tiveram COVID-19 longa. O estudo também identificou que pacientes pediátricos com COVID-19 têm impacto de longo prazo nos parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde, especificamente nos campos físico e escolar (5).

Infelizmente, **o Brasil tem uma das maiores taxas de mortalidade em COVID-19 pediátrica**. Uma revisão sistemática recente publicada no *Plos One (The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide)*, usando dados de 2020, avaliou a magnitude da morte por COVID-19 e admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes de 0 a 19 anos ao redor do mundo. O Brasil teve a maior taxa de mortalidade pediátrica do mundo (23 mortes para 1.000.000 de crianças). Em comparação, nos Estados Unidos da América, um país severamente impactado pela COVID-19, esse número foi inferior a 2 óbitos/milhão (6).

Em levantamento realizado pelo Estadão, que levou em conta países com mais de mil mortes por milhão de habitantes e que tenham pelo menos 20 milhões de habitantes, ao analisar crianças menores de 10 anos de idade, com dados até maio de 2021, o Brasil informou 32 mortes por 1.000.000 de crianças, perdendo apenas para o Peru, com 41 mortes/milhão (7).

É fato que estamos agora em uma posição mais confortável em relação ao número de casos e óbitos por COVID-19; sem dúvida alguma, um **mérito dos nossos esforços de vacinação**. Não obstante, fatores socioeconômicos, etnia, regionalidade e desenvolvimento ainda desempenham um papel

importante nos resultados da COVID-19 pediátrica no Brasil. Crianças mais novas, adolescentes e aqueles com condições crônicas prévias permanecem em maior risco.

Atualmente, no Brasil, crianças de 5 a 17 anos são elegíveis para vacinação contra COVID-19. Em setembro de 2021, foi aprovada a vacinação de adolescentes entre 12-17 anos e, em janeiro de 2022, foi liberada a vacinação em crianças de 5-11 anos. As crianças entre 6 e 11 anos foram prioritariamente vacinadas com CoronaVac. Já as crianças de 5 anos, assim como os adolescentes, foram vacinadas majoritariamente com BNT162b2 (Pfizer).

Nesse cenário, um importante marco a ser citado trata da avaliação e aprovação das vacinas Moderna e Pfizer-BioNTech COVID-19 para crianças com pelo menos 6 meses de idade pela agência reguladora americana FDA em junho desse ano.

A agência norte-americana determinou que os benefícios conhecidos e potenciais das vacinas aprovadas superam os riscos conhecidos e potenciais nas populações pediátricas autorizadas para uso de cada vacina. Destacaram também que “Muitos pais, cuidadores e médicos estão esperando por uma vacina para crianças mais novas e esta ação ajudará a proteger crianças de até 6 meses de idade. Como vimos com grupos etários mais velhos, esperamos que as vacinas para crianças mais novas forneçam proteção contra os resultados mais graves da COVID-19, como hospitalização e morte”. Na análise do FDA, a resposta imune à vacina, de ambas as faixas etárias de crianças (6 a 23 meses e de 2 a 5 anos), foi comparável à resposta imune dos adultos (8).

Por fim, cito também o apelo advindo de diversos representantes da sociedade civil para que essa Agência garanta os meios necessários à proteção da saúde da população brasileira de 3 a 5 anos. Como exemplo dessa manifestação social, faço referência à reunião conduzida no dia 11 de maio de 2022, junto a essa Quinta Diretoria, quando representantes da sociedade se manifestaram favoráveis à urgente disponibilização das vacinas para crianças com idade entre 3 e 5 anos. Tal manifestação encontra-se refletida na petição (9), que conta com mais de 4.000 assinaturas de representantes da sociedade até o momento.

Feitas essas considerações, sigo com a análise.

2. ANÁLISE

2.1. Considerações iniciais

A prevenção de doenças transmissíveis mediante a vacinação é considerada um dos maiores sucessos em saúde pública, além de ser uma das medidas mais seguras para os sistemas de saúde. A vacinação em massa, respeitando-se os calendários definidos, têm evitado milhões de óbitos e incapacidades ao longo da história, controlando a evolução de várias doenças.

No atual contexto da pandemia, a vacinação se apresenta como a melhor opção para proteger as pessoas da COVID-19 e para, com o tempo, suspender as restrições impostas à sociedade, mantendo as pessoas seguras e saudáveis. A vacinação contra a COVID-19 alterou substancialmente o curso da pandemia, salvando dezenas de milhões de vidas em todo o mundo, como já destaquei.

Dessa forma, a conscientização da população sobre a segurança, eficácia, potenciais riscos e benefícios das vacinas se revela fundamental neste momento, devendo a Agência agir com transparência, fundamentada técnica e cientificamente e com o devido compromisso com a proteção e promoção da saúde da população, assim como estamos fazendo hoje.

A epidemia de COVID-19 concentrou o poder de fogo científico mundial como nunca antes. Atualmente, existem 84 vacinas em desenvolvimento clínico. Destas, 40 estão atualmente aprovadas em pelo menos um país (10). Todas as vacinas demonstraram eficácia e segurança e contribuíram, sobremaneira, com o controle da pandemia, redução de óbitos e retorno gradual à normalidade na vida das pessoas.

Nesse contexto de desenvolvimento científico acelerado, destaco o papel das agências reguladoras. Qualquer avaliação de benefício-risco de uma vacina deve considerar a amplitude dos aspectos que envolvem a autorização de um novo imunizante para uso pela população. Devem ser cumpridos os critérios de qualidade, segurança e eficácia, pressupostos legais já previstos na Lei nº 6360, de 1976, que prevê como condição para o registro de medicamentos “que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”.

Há de se considerar também os aspectos epidemiológicos locais da doença que se pretende prevenir, pois não há como ponderar os riscos e os benefícios da vacinação de cada população na ausência de dados sobre a respectiva enfermidade. E é nesse ponto que reforço que a avaliação deve ser autônoma de cada país, de acordo com suas particularidades epidemiológicas, disponibilidade de insumos e serviços de saúde, alternativas terapêuticas e profiláticas disponíveis, dentre outros aspectos relevantes às análises.

A própria Organização Mundial da Saúde (OMS) pondera que os países devem considerar os benefícios individuais e populacionais de imunizar crianças e adolescentes em seu contexto epidemiológico e social específico ao desenvolver suas políticas e programas de imunização contra a COVID-19 (11).

A OMS destaca que há benefícios de vacinar crianças e adolescentes que vão além dos benefícios diretos à saúde. A vacinação que diminui a transmissão de COVID nessa faixa etária pode reduzir a transmissão de crianças e adolescentes para idosos e pode ajudar a reduzir a necessidade de medidas de mitigação nas escolas. Minimizar as interrupções na educação das crianças e manter seu bem-estar geral, saúde e segurança são considerações importantes. As estratégias dos países relacionadas ao controle da COVID-19 devem facilitar a participação das crianças na educação e em outros aspectos da vida social e minimizar o fechamento de escolas.

No caso do Brasil, o fenômeno da mortalidade pediátrica por COVID-19 é multifacetado e não pode ser reduzido a uma única explicação, aumentando a complexidade de nossas análises, assim como das políticas públicas de saúde. Crianças vulneráveis nascem em piores condições, comem menos alimentos nutritivos, têm menos acesso aos cuidados de saúde e um pior controle de condições crônicas, todas as quais levam a um maior risco de mortalidade não apenas por COVID-19, mas também por outras doenças infecciosas.

As autorizações de uso emergencial trazem, ainda, desafios adicionais às análises das agências reguladoras no âmbito das avaliações de benefícios e riscos. A Autorização de Uso de Emergência (AUE) permite que as Agências ajudem a fortalecer as proteções de saúde pública do país contra doenças infecciosas, facilitando a disponibilidade e o uso de contramedidas médicas necessárias durante emergências sanitárias.

Nesses termos, a Anvisa editou a Resolução RDC nº 475, de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Lembro que o caminho regulatório seguido para disponibilizar produtos para o combate à pandemia de Covid-19 no Brasil exigiu uma resposta rápida da Agência. Assim, empenhamos todos os esforços para acelerar a disponibilização de medicamentos e vacinas contra a COVID-19, mas não às custas da ausência de dados científicos sólidos e nem prejudicando a confiança da população, na análise científica e independente característica da Anvisa. Neste contexto, a Anvisa analisou todos os pedidos de autorização de uso emergencial recebidos e fez as determinações apropriadas, observando a totalidade das evidências científicas disponíveis e as avaliações de outras autoridades.

Os estudos clínicos que basearam a concessão da autorização de uso emergencial (AUE) da vacina Coronavac fazem parte do dossiê depositado junto à Anvisa e foram avaliados por especialistas da Agência e por especialistas externos de notório saber (consultores Ad hoc). Da mesma forma, foram avaliados os pleitos subsequentes, para ampliação do uso da vacina para diferentes faixas etárias.

Após avaliação minuciosa de todos os dados técnicos e científicos apresentados para a vacina, a qual foi embasada em diretrizes internacionais para avaliação de vacinas e no conhecimento científico existente no momento da concessão da AUE, a Anvisa concluiu que a vacina Coronavac é segura e é capaz de imunizar seus usuários, protegendo contra casos de hospitalização e óbitos por Sars-Cov-2 de forma eficaz.

Na decisão proferida por essa Diretoria Colegiada em 20 de janeiro de 2022, ficou definida a aprovação da utilização da CoronaVac apenas em crianças maiores de 6 anos, apesar do pleito do Instituto Butantan, que solicitava a utilização para crianças acima de 3 anos.

A decisão de limitar o uso dessa vacina teve como embasamento a reduzida quantidade de dados existentes para crianças de 3 a 5 anos naquele momento. Passados quase 6 meses, estão disponíveis novos dados, ainda que com as limitações conhecidas, conforme bastante detalhado no Voto da relatora e nas apresentações das áreas técnicas, que devem permitir a tomada de decisão pelos diretores quanto à ampliação do uso da vacina para crianças de 3 a 5 anos de idade.

O estudo *"Vaccinating Children against COVID-19 is Crucial to Protect Schools and Communities"*, publicado na revista de Oxford, *PNAS Nexus*, em junho/2022, a fim de avaliar o impacto conjunto das taxas de vacinação infantil e políticas de uso de máscaras no ambiente escolar na transmissão comunitária e resultados graves devido à COVID-19, utilizou uma simulação para testar 24 cenários de políticas de saúde. Nesses cenários, foram variadas as taxas de vacinação infantil (5-19 anos) em relação à taxa de vacinação do adulto (20-64 anos) e as políticas de relaxamento do uso de máscaras nas escolas. Foram simuladas a incidência geral de doenças, hospitalização relacionada à COVID-19 e mortalidade de 1º de julho de 2021 a 1º de julho de 2023. A simulação estimou que a remoção de todas as máscaras nas escolas em janeiro de 2022 pode levar a um aumento de 31-45%, 23- 35% e 13-19% de aumento nas infecções cumulativas para as idades de 5-9, 10-19 e a população total, respectivamente, dependendo da taxa de vacinação infantil. Além disso, alcançar uma taxa de vacinação infantil de 50% daquela dos adultos pode levar a uma redução de 31-39% no pico de hospitalizações em cenários gerais de uso de máscaras em comparação com a não vacinação desse grupo. Por fim, a simulação estimou que **aumentar a captação de vacinação para toda a população elegível pode reduzir o pico de hospitalizações em 2022 em uma média de 83% e 87%** em todos os cenários de uso de máscaras em comparação com os cenários em que nenhuma criança é vacinada. Portanto, o estudo conclui que **a alta adesão à vacinação entre crianças e adultos é necessária para mitigar o aumento de infecções decorrentes da remoção de máscaras em escolas e locais de trabalho** (<https://academic.oup.com/pnasnexus/advance-article/doi/10.1093/pnasnexus/pgac081/6604390?searchresult=1>).

2.2. Contexto epidemiológico

Nesse contexto, como já aqui reiteradamente mencionado, o cenário epidemiológico conta nessa avaliação. Como alertei pouco antes, nossas análises não podem ser desvinculadas da vida real. Os números da pandemia ainda precisam subsidiar nossas decisões, em prol da saúde pública. E quando falo da vida real, me refiro às mortes diárias, às hospitalizações, à morbidade, às famílias que buscam proteção. E, dessa vez, para crianças mais novas - crianças de 3 a 5 anos - também gravemente afetadas pela pandemia e para as quais não há alternativas profiláticas (para as crianças de 3 a 4 anos, uma vez que já existe a vacina Cominarty aprovada para crianças a partir de 5 anos) e sem nenhuma alternativa terapêutica-medicamentosa disponível.

As novas variantes do vírus SARS-CoV-2 são monitoradas em todo o mundo, inclusive no Brasil, para que seus impactos sejam investigados e relatados, já que elas podem alterar as características da doença, da transmissão do vírus, influenciar o impacto da vacina, a terapêutica, as metodologias dos testes de diagnóstico ou mesmo a eficácia das medidas de saúde pública aplicadas para prevenção e controle da propagação da Covid-19.

Devido ao declínio significativo na circulação das variantes Alfa, Beta, Gamma e Delta, a OMS as designou como "previamente circulantes", e a variante Ômicron e suas sublinhagens como "atualmente circulantes", em consequência das respectivas tendências epidemiológicas. Desde a sua designação como variante de preocupação (VOC), várias sublinhagens da variante Ômicron foram identificadas, devido ao potencial impacto que essas sublinhagens podem causar nas medidas de saúde pública. Ressalta-se que as evidências atuais (ainda limitadas) sugerem que a sublinhagem BA.2 e suas descendentes são mais transmissíveis quando comparadas à BA.1, porém não têm impacto, até o momento, na severidade da doença, na eficácia das vacinas e no diagnóstico laboratorial. Não existem evidências robustas que mostrem mudança na eficácia dos tratamentos atuais.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico Nº 118 do Ministério da Saúde (12), atualizado em 26/06/22, nas últimas 4 semanas epidemiológicas, observou-se uma maior quantidade de casos novos da VOC Ômicron (2.851), seguida pela VOC Delta.

Por sua vez, a mais nova subvariante do vírus Sars-Cov-2, BA.5, demonstra ser mais contagiosa do que nunca. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos afirmou que esta é a variante dominante nos EUA atualmente e que parece ser resistente à vacina e à imunidade prévia.

Assim, ao que tudo indica, o vírus permanecerá em circulação. De acordo com um novo estudo da Escola de Medicina de Yale, publicado na revista *PNAS Nexus (Modeling pandemic to endemic patterns of SARS-CoV-2 transmission using parameters estimated from animal model data)* em julho/2022, uma fase endêmica está a caminho, mas provavelmente não até 2024 (13).

O nosso país enfrenta hoje uma média móvel de 245 mortes registradas em 24 horas. Os dados apontam que não podemos esperar para fornecer à população novas opções terapêuticas e profiláticas seguras, que contribuam para amenizar a morbimortalidade da Covid-19 em nosso país.

O cenário de novos casos de Covid-19 também requer atenção. A Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma) registrou, nos primeiros dias de julho, o maior percentual de pessoas infectadas pela Covid-19 desde a primeira semana de fevereiro, quando a chegada da variante ômicron lotou os prontos-socorros no país (14).

O índice de testes rápidos com resultado positivo entre os dias 27 de junho e 3 de julho ficou em 35% — o maior percentual em 21 semanas. A última vez que a quantidade de pacientes infectados esteve nesse patamar foi na semana de 31 de janeiro a 6 de fevereiro, com taxa de 36,07% (14).

Segundo pesquisa também realizada pela Abrafarma, a procura por testes aumentou, mas em menor proporção do que a taxa de infectados. Das 200.285 pessoas que realizaram os exames em farmácias entre 27 de junho e 3 de julho, 70.455 estavam com o vírus da Covid-19 (15).

Assim, conforme apontam os dados da Abrafarma, trata-se da 11ª semana consecutiva de alta nos índices de positivados, o que consolida a importância do autocuidado, das medidas não farmacológicas disponíveis e da vacinação. O estudo aponta, também, que voltamos ao patamar de fevereiro depois da sensação de que a pandemia estava sob controle a partir de março (15).

Destaco ainda que, na comparação mensal, o mês de junho terminou com 349.345 resultados positivos — mais que o dobro em relação a maio, que teve registro de 136.117 infectados. A média diária de casos confirmados por dia no Brasil saltou de 4 para 11 no período. Ainda de acordo com o levantamento, junho também superou os dados de fevereiro — embora por uma diferença pequena de 58 infectados (15).

As farmácias registraram 1.909.914 infecções pelo novo coronavírus neste ano, ante 641.399 no segundo semestre de 2021. O salto representa um aumento de 197% na taxa de pessoas doentes (15).

Com relação ao público infantil, o Brasil tem registrado, em média, **duas mortes de crianças menores de cinco anos por Covid-19 a cada dia desde o início da pandemia**. Os números são do Instituto Observa Infância, ligado ao Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Icict/Fiocruz). Ao todo, 599 crianças nessa faixa etária faleceram pela Covid-19 em 2020. Em 2021, quando a letalidade da doença aumentou em toda a população, o número de vítimas infantis saltou para 840. Ao todo, 1.439 crianças de até 5 anos morreram por Covid-19 nos dois primeiros anos da pandemia no Brasil, sendo que 48% dos casos eram de crianças com mais de 29 dias e menos de um ano completo. Somente neste ano, foram ao menos outras 291 mortes de crianças abaixo dos cinco anos até o dia 11 de junho (16).

Uma pesquisa realizada em conjunto pelo Instituto Leônidas & Maria Deane (ILMD/Fiocruz Amazônia), a Universidade do Estado do Amazonas (UEA) e Universidade Federal de Pelotas (UFPel) apontou redução do número de óbitos por Covid-19 entre adolescentes de 12-17 anos, durante o período mais crítico da epidemia em 2022 e substancial aumento em menores de 12 anos, **principalmente nos menores de 5 anos**. O padrão se repete em junho de 2022, na vigência da quarta onda de contágios, **devido à falta de acesso das crianças à vacinação** (17).

Ainda de acordo com o referido estudo, nos adolescentes de 12 a 17 anos, vacinados ainda em 2021, foi observada uma queda significativa de 40% na mortalidade por Covid-19 no período mais crítico da terceira onda, de 23 de janeiro a 12 de fevereiro de 2022, em comparação com o período mais crítico da segunda onda (14 de março a 3 de abril de 2021). Por sua vez, nas crianças de 5-11 anos, houve aumento de 74% na mortalidade por Covid-19, comparando o período mais crítico de 2022, com o pior de 2021. Esse padrão de aumentos nas mortes de crianças se repetiu e foi de 82% naquelas de 2-4 anos e de 54% em crianças de 0-1 ano de idade. Portanto, nas crianças, as taxas de mortalidade foram iguais ou piores do que em fases anteriores da epidemia, se contrapondo ao registro de queda consistente e forte dos adultos, reforçando não só a efetividade da vacina contra Covid-19, mas também a importância do seu uso oportuno e massivo (17).

Ademais, até junho de 2022, dados coletados pela Unicef em 91 países mostram que a Covid-19 foi a causa básica de óbito de 5.376 crianças menores de 5 anos no mundo. O Brasil responde por cerca de 1 em cada 5 dessas mortes.

A Unicef reporta que, entre as 4,4 milhões de mortes por COVID-19 relatadas no banco de dados *MPIDR COVERAGE*, 0,4% (mais de 17.200) ocorreram em crianças e adolescentes com menos de 20 anos de idade. Das mais de 17.200 mortes relatadas em menores de 20 anos, 53% ocorreram entre adolescentes de 10 a 19 anos e 47% entre crianças de 0 a 9 anos (<https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19/>). Ainda de acordo com a Unicef, as evidências disponíveis indicam que o impacto direto da COVID-19 na mortalidade infantil, de adolescentes e jovens é limitado. No entanto, existe a preocupação de que os efeitos indiretos da pandemia na mortalidade nessas faixas etárias decorrentes de sistemas de saúde sobrecarregados, perda de renda familiar e interrupções na busca de cuidados e intervenções preventivas, como a vacinação, possam ser mais substanciais.

Portanto, os dados mostram a urgência de medidas de proteção para essa faixa etária. Mais que isso, os dados mostram os resultados positivos da vacinação para a população elegível, contribuindo na redução de mortes nesse grupo e refletindo a vulnerabilidade das crianças mais novas.

De acordo com estudo de Liu e colaboradores (*Covid-19 in Brazilian children and adolescents: findings from 21 hospitals / covid-19 em crianças e adolescentes brasileiros: registros de 21 hospitais*), publicado no periódico *Brazilian Journal of Development*, que analisou as características clínicas, laboratoriais, radiológicas e desfechos de pacientes hospitalizados com menos de 20 anos de idade com Covid-19, procedentes de hospitais de 5 estados do Brasil, as comorbidades foram frequentes e os sintomas mais comuns incluíram febre, dispneia e sintomas neurológicos. Quarenta e quatro por cento (44%) dos pacientes necessitaram de cuidados intensivos, mostrando que, na amostra avaliada, a doença não era tão leve quanto o esperado. Um paciente morreu. Neste estudo, metade dos pacientes hospitalizados tinha mais de 14 anos, mas 25% tinham menos de onze meses, mostrando a importância da faixa etária com menos de um ano nas internações (18).

Ainda de acordo com o Boletim Epidemiológico Nº 118 do Ministério da Saúde (19), referente à Semana Epidemiológica (SE) 24, de 12/6 a 18/6/2022, foram notificados no Brasil, até a SE 24, 135 óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) devido à Covid-19 na faixa etária de 1-5 anos de idade.

É preciso trazer à reflexão a vulnerabilidade das crianças de 3-5 anos. Considerando-se a disponibilidade de vacinas para as demais faixas etárias, as medidas não farmacológicas de proteção contra a infecção têm sido cada vez menos frequentes, o que acaba por expor, ainda mais, as crianças ao risco de infecção pelo Sars-Cov-2. Tal conjunto de fatores soma-se ao retorno das crianças às escolas e de seus pais ao trabalho, criando um ambiente propício ao aumento da circulação viral e ao consequente surgimento de novas variantes.

2.3. Dos aspectos de segurança e efetividade da vacina

Em face do parecer da área técnica referente à análise do pleito ora em deliberação (1945164), que, ao contextualizar as incertezas sobre os riscos, aponta que “Considerando o reduzido tamanho de amostra da população pediátrica com dados de avaliação de segurança provenientes de estudos clínicos controlados não é possível estabelecer o perfil de segurança da vacina Coronavac para a população pediátrica, especialmente quanto a reações adversas raras e incomuns. Existem ainda as incertezas quanto ao perfil de segurança da vacina Coronavac em população pediátrica em longo prazo, quanto ao perfil de segurança em crianças com comorbidades e imunossuprimidas, além de incertezas quanto à segurança do uso concomitante com outras vacinas de uso pediátrico.”, trago à luz, a título de complemento, a totalidade das evidências disponíveis quanto aos aspectos de segurança e efetividade da vacina. Dessa forma, trarei, não como contraponto, mas como complementação, um conjunto de dados que devem fazer parte de nossa avaliação.

Aqui, faz-se importante mencionar que diversos guias internacionais descrevem as faixas etárias dos participantes nos estudos que podem ser submetidos para apoiar reivindicações de uso pediátrico. A faixa de 3 a 5 anos normalmente está contida em extratos populacionais mais amplos. Para a agência americana FDA, por exemplo, a faixa etária de crianças a serem possivelmente submetidas aos estudos considera indivíduos de 2 a 12 anos (20).

Da mesma forma, o guia E11 do ICH, que trata da investigação clínica de medicamentos na população pediátrica (21), estabelece que qualquer classificação da população pediátrica em categorias de idade é, até certo ponto, arbitrária, mas a seguinte classificação fornece uma base sobre o desenho do estudo em pacientes pediátricos:

- Recém-nascidos prematuros;
- Recém-nascidos a termo (0 a 27 dias);
- Bebês e crianças pequenas (28 dias a 23 meses);
- Crianças (2 a 11 anos);
- Adolescentes (12 a 16-18 anos).

Menciono, também, o guia da OMS que trata da avaliação clínica de vacinas (*Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*), o qual não traz grupos etários pré-definidos como orientação à condução dos estudos clínicos. Por sua vez, o guia vigente da Agência Europeia (EMA), *Guideline on clinical evaluation of new vaccines*, apenas determina que, dependendo da natureza da população do estudo, pode ser muito importante planejar análises em subconjuntos de acordo com fatores como idade, etnia e status de anticorpos pré-existentes sem, contudo, definir extratos específicos de grupos de idade. Tal guia encontra-se em revisão e, na sua versão ainda em draft (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf), sugere-se que, se a população-alvo para uma vacina candidata incluir indivíduos pediátricos, a necessidade de um programa de escalonamento de idade (por exemplo, para que a segurança seja avaliada pela primeira vez em adolescentes antes de passar para 6-12 anos, 2-5 anos, 1-2 anos e menos de um ano) deve ser considerado caso a caso dependendo da faixa etária da população-alvo e a da relevância dos dados de segurança coletados em subpopulações mais velhas para subpopulações mais jovens.

Portanto, considerando-se os guias internacionais vigentes, infere-se que, em termos de eficácia e segurança clínicas, não são esperadas diferenças importantes entre os indivíduos pediátricos de 3-5 anos de idade e aqueles de 6 a 11 anos, para os quais a vacina já está aprovada.

Lembro, também, que os dados do mundo real (RWD) e as evidências do mundo real (RWE) estão desempenhando um papel cada vez maior nas decisões regulatórias e de cuidados com a saúde. A agência norte-americana, FDA, por exemplo usa RWD e RWE para monitorar a segurança pós-comercialização e eventos adversos, assim como para tomar decisões regulatórias (<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>). Ademais, a comunidade de saúde está usando esses dados para apoiar as decisões de cobertura e desenvolver diretrizes e ferramentas de apoio à decisão para uso na prática clínica.

Nesse ponto, parabeno o incansável e impecável trabalho da Gerência de Produtos Biológicos, ao analisar os pleitos de registro e de autorizações de uso emergencial das vacinas contra Covid-19 utilizadas em nosso país. Os resultados da vacinação demonstram a importância desse trabalho, que permitiu a disponibilização de vacinas seguras e com a devida demonstração de qualidade e eficácia, levando ao melhor controle da pandemia e ao gradual retorno à normalidade. Entendo que a área técnica se ateu aos limites de sua atuação ao analisar os dados disponibilizados pelo Instituto Butantan, trazendo à deliberação deste Colegiado todas as fragilidades e incertezas a serem sopesadas em nossa decisão, permitindo-nos ajustá-la de forma a contemplar o rigor técnico característico desta Agência.

Sabemos e reconhecemos a importância dos aspectos levantados, mas também entendemos que, no momento da autorização de um novo medicamento, de uma nova vacina ou mesmo de uma nova população, sempre existirão incertezas. Essas incertezas precisam ser avaliadas no contexto da importância daquela nova terapia, que, caso aprovada, será monitorada continuamente para que as respostas faltantes sejam obtidas. É frequente que as reações adversas raras e incomuns não sejam conhecidas no momento das autorizações do registro. Apenas o uso de forma ampla pela população levará ao melhor entendimento quanto ao perfil de segurança de cada produto. As demais incertezas apontadas, como o perfil de segurança da vacina em população pediátrica em longo prazo, o perfil de segurança em crianças com comorbidades e imunossuprimidas, além de incertezas quanto à segurança do uso

concomitante com outras vacinas de uso pediátrico, são comuns no momento da aprovação de vacinas. Trata-se de aspectos que devem ser comunicados à população e aos profissionais de saúde, por meio dos textos de bula da vacina, e que devem ser monitorados na etapa pós-mercado.

Assim, em consonância com os termos da RDC nº 475/2021, que regulamenta as condições da Autorização Temporária de Uso Emergencial, cabe à Diretoria Colegiada ampliar o espectro de análise em um cenário extraordinário de pandemia, adicionando à avaliação da área técnica razões de saúde pública que extrapolam os seus limites de atuação. Todas as agências reguladoras do mundo foram convocadas a atuar de modo excepcional, ampliando a capacidade de avaliação por meio de novas ferramentas e, com o avançar da pandemia, a partir de evidências do mundo real, proclamada pela efetividade das terapias na sua utilização concreta. O cenário de pandemia não permitiu o seguimento dos ritos regulatórios ordinários. A ciência precisou se adaptar, assim como também o fez a regulação. A urgência por tratamentos profiláticos e curativos não coaduna com o tempo normalmente necessário à geração das provas clínicas convencionais. Não obstante, desse enfrentamento excepcional, sobrevieram dados de vida real que reiteram evidências já apontadas nas fases dos estudos clínicos, fortalecendo nossas convicções de que é possível avançar com segurança. Nesse sentido, cabe, sim, a este Colegiado ir ao encontro dessas novas evidências e complementar os esforços das áreas técnicas da Agência, que realizam seu trabalho tendo por parâmetro as melhores práticas regulatórias utilizadas por agências congêneres em todo mundo. Nós diretores precisamos ter uma visão mais ampla, precisamos sopesar na balança do risco-benefício o cenário sanitário e epidemiológico de nosso país, o cumprimento dos dispositivos legais, as ações mitigatórias propostas pelas áreas técnicas relacionadas às lacunas de informação e as responsabilidades do detentor da AUE. Importante lembrar que, como última etapa no paradigma do risco, temos a avaliação das ações de controle de riscos realizadas, a fim de permitir a tomada de decisão do regulador.

Para a Coronavac, os dados disponíveis até o momento, referentes ao seu uso no Brasil e no mundo, demonstram que a vacina é segura. Conforme apresentações das áreas técnicas, estão disponíveis dados de estudos de fase 2, fase 3 e de mundo real, com a aplicação de milhões de doses, que comprovam a segurança da vacina. Além disso, a plataforma de vírus inativado é utilizada há muitos anos por outras vacinas aplicadas no público infantil, indicando se tratar de uma tecnologia amplamente conhecida e utilizada de maneira segura.

De acordo com o parecer da Gerência de Farmacovigilância (SEI 1944367), com relação à segurança do produto na população pediátrica, estudos clínicos de fase I/II conduzidos pela Sinovac com a vacina adsorvida Covid-19 (inativada) em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos publicados no periódico científico *The Lancet Infectious Diseases* demonstraram que a vacina foi bem tolerada e que é segura para este grupo (*Lancet Infect Dis. 2021 Jun 28; S1473-3099(21)00319-4*). Este estudo randomizado, controlado e duplo-cego avaliou 550 crianças (71 na fase I e 479 na fase II) de 3 a 17 anos de idade para medir a segurança, tolerabilidade e a imunogenicidade da aplicação de duas doses da vacina com um intervalo de 28 dias entre elas. As reações adversas foram de leves a moderadas, sendo dor no local da aplicação e febre as mais comuns, com desaparecimento dos sintomas em até 48 horas.

Adicionalmente, a GFARM apontou que a análise dos dados de segurança de 7 estudos, entre eles ensaios clínicos e de farmacovigilância, com mais de 63 milhões de doses aplicadas da vacina em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos de idade, demonstra que o perfil de segurança da vacina adsorvida Covid-19 (inativada) é semelhante ou até mais promissor do que o uso em adultos. Não ocorreram eventos adversos de grau 4 durante todo o período de uso da vacina. A grande maioria dos eventos adversos foi de grau 1 (intensidade leve) e ocorreu até sete (07) dias após a aplicação da vacina, com incidência total considerada baixa (18,9%), e os principais sintomas foram dor no local da aplicação e fadiga. Nos dois estudos fase II em crianças não foram observadas diferenças significativas entre vacinados e placebo e o grau 2 foi o nível maior de intensidade de reação adversa.

Sobre os dados relatados no período pós-comercialização, a GFARM destacou que, em pesquisa realizada no Vigilyze, no dia 03/06/2022, foram encontrados 57.691 eventos adversos para “COVID-19 vaccine inact (vero CZ 02)”, que engloba Coronavac, Unknowm (Covid -19 vaccine inact (Vero) CZ02) e vacina adsorvida COVID – 19 (inativada). As reações mais relatadas foram: pressão arterial aumentada (21,4%), cefaleia (14,8%), pirexia (13,5%), tosse (7,7%), dor no local de vacinação (7,2%), reação no local de vacinação (6,5%), tontura (6,3%), erupção cutânea (5,7%), Covid-19 (5,3%), mialgia (4,4%), dispnéia (4,3%), mal-estar (4,2%), náusea (3,7%) e fadiga (3,7%).

As reações adversas relatadas refletem nas reações descritas na bula da vacina. Para indivíduos de 02 a 17 anos, foram encontrados 392 eventos adversos, também descritos em bula: erro de medicação (19,1%), pirexia (15,6%), cefaleia (12,5%), vômito (11%), erro de vacinação (9,9%), dor no local de vacinação (6,4%), síncope (5,4%), náusea (5,1%), tosse (3,8%), tontura (3,8%), mialgia (3,6%), dor abdominal (3,3%), erupção cutânea (3,1%) e convulsão (3,1%).

Em estudo de efetividade das vacinas no Brasil, publicado no periódico *The Lancet Infectious Diseases* em junho/2022 (*Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study*), conduzido com indivíduos de 18 anos ou mais, verificou-se que a eficácia contra hospitalização ou óbito após 14 ou mais dias da conclusão da série de vacinas foi de 81,3% (75,3-85,8) para CoronaVac, 89,9% (83,5-93,8) para ChAdOx1 nCoV-19, 57,7% (-2,6 a 82,5) para Ad26.COV2.S e 89,7% (54,3-97,7) para BNT162b2 (22).

Assim, o estudo concluiu que as quatro vacinas conferiram proteção adicional contra infecções sintomáticas e desfechos graves entre indivíduos com infecção prévia por SARS-CoV-2 e destacou que o fornecimento de uma série completa de vacinas a indivíduos após a recuperação da COVID-19 pode reduzir a morbidade e a mortalidade (22).

No que se refere ao público infantil, publicação recente da revista *Nature Medicine*, datada de 23/05/2022 (*Effectiveness of CoronaVac in children 3–5 years of age during the SARS-CoV-2 Omicron outbreak in Chile*), traz dados referentes a estudo sobre a efetividade da vacina Coronavac em crianças de 3-5 anos, conduzido no Chile durante a onda de infecção pela variante Ômicron do Sars-Cov-2. Na coorte de base populacional de 490.694 crianças de 3 a 5 anos estudada, a eficácia estimada da vacina Coronavac foi de 38,2% contra COVID-19 sintomática, 64,6% contra hospitalização e 69,0% contra a admissão na UTI (23).

Ademais, estudo pré-publicado em fevereiro de 2022 na plataforma *medRxiv* (*An inactivated SARS-CoV-2 vaccine is safe and induces humoral and cellular immunity against virus variants in healthy children and adolescents in Chile*) mostrou resultados parciais obtidos no Chile, de uma coorte de crianças e adolescentes. Trata-se de um estudo multicêntrico, que envolve 4 países, Chile, África do Sul, Filipinas e Malásia. A coorte do Chile avaliou segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina inativada Coronavac, em uma amostra de 963 crianças de 3 a 17 anos. Nenhum evento adverso grave foi reportado. Foram reportados 699 eventos adversos locais e sistêmicos após a primeira dose e 381, após a segunda dose, sendo na maioria leves e locais. De acordo com o estudo, duas doses do imunizante Coronavac foram capazes de induzir uma resposta imune satisfatória em crianças de 3 a 17 anos (24).

No Chile, a CoronaVac está sendo aplicada em crianças a partir de 3 anos desde 30 de novembro de 2021. Os estudos realizados pelo governo desse país apontam que a CoronaVac é a vacina com menores taxas de efeitos adversos para o público de 3 até 17 anos.

Segundo o Ministério da Saúde do Chile, entre 1º de março de 2021 e 26 de fevereiro de 2022, foram aplicadas 6,9 milhões de doses de vacina em menores de 18 anos. Entre elas, 4,9 milhões eram da CoronaVac. No período, foram registrados 868 eventos adversos, chamados de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVIs), entre pessoas de 3 a 17 anos. O total de notificações recebidas associadas à CoronaVac foi de 520, o que corresponde a 0,01% do total de doses administradas e uma taxa de notificação de 10,67 notificações a cada 100 mil doses (<https://www.ispch.cl/noticia/isp-publica-noveno-informe-estadistico-de-esavi-asociados-a-vacunas-sars-cov-2-en-adultos-y-el-cuarto-en-poblacion-pediatrica-y-adolescente/>).

Conforme relatado no Quarto Relatório Estatístico “ESAVI associado à administração de vacinas SARS-CoV-2 no Chile” (<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/05/4%C2%BO-informe-estadistico-poblacion-3-17-anos-VF.pdf>), na população pediátrica e adolescentes foram administradas 6.946.593 doses de vacinas SARS-CoV-2 e foram notificados 868 ESAVIs, correspondendo a 0,01% das doses administradas, ou seja, houve uma taxa de 12,50 notificações de ESAVI por 100.000 doses administradas. Os ESAVIs classificados como não graves correspondem a 87,67% de todos os eventos notificados, o que equivale a uma taxa de 10,96 notificações de ESAVIs não graves por 100.000 doses administradas de vacinas SARS-CoV-2, enquanto os ESAVIs classificados como graves correspondem a 12,33% do total de eventos notificados, ou seja, há uma taxa de notificação de 1,54 ESAVI grave por 100.000 doses administradas.

As manifestações não graves mais frequentes notificadas posteriormente à administração da vacina SARS-CoV-2 da Sinovac foram reações locais na área de injeção, prurido e cefaleia. O relatório destaca que as manifestações: cefaleia, febre, mialgia, náusea, mal-estar e reações no local da injeção são descritas nos ensaios clínicos realizados para esta vacina na população a partir dos 3 anos de idade. Por sua vez, os eventos classificados como graves, relatados com mais frequência após a administração da vacina SARS-CoV-2 da Sinovac, foram convulsões, reação anafilática, síndrome de Guillain-Barré e tromboembolismo.

O relatório também esclarece que as ESAVIs nem sempre são reações adversas relacionadas à imunização, pois algumas delas podem ter ocorrido independentemente da administração da vacina, por isso são denominadas com o termo "supostamente relacionadas à vacinação".

Por fim, o relatório do Chile destaca que, embora as vacinas raramente possam causar eventos adversos graves, elas continuam sendo a medida mais eficaz para prevenir complicações graves e salvar vidas diante da pandemia de COVID-19.

Em revisão sistemática recente publicada no periódico *Journal of Medical Virology (Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in children and adolescents: A systematic review of randomized controlled trials)*, que avaliou a segurança e eficácia das vacinas Covid-19 em crianças e adolescentes, relatou-se que a segurança da vacina inativada foi avaliada em estudo conduzido na China, que teve como alvo a população pediátrica de 3 a 17 anos (vacina CoronaVac). Os resultados do estudo mostraram que a incidência geral de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) variou de 18% a 35% após a vacinação em 28 dias e foi mais alta em participantes de 12 a 17 anos, mas não houve diferença significativa na incidência geral de EAPV entre o grupo CoronaVac e o controle em cada faixa etária. Os eventos adversos mais comuns para a vacina inativada foram dor leve e moderada no local da injeção, febre e tosse. Exceto por uma maior prevalência de dor no local da injeção no grupo da vacina do que no grupo placebo, a prevalência de outros eventos adversos locais e sistêmicos entre os grupos não foi significativamente diferente. Além disso, nenhuma morte ou eventos adversos graves relacionados foram relatados (25).

Estudo de efetividade conduzido no Brasil, pré-publicado na plataforma *Research Square* em 29 de abril (*Vaccine effectiveness of CoronaVac against symptomatic and severe COVID-19 among children in Brazil during the Omicron period*), avaliou dados de cerca de 200.000 resultados de testes de SARS-CoV-2 de crianças de 6 a 11 anos. Os autores estimaram que duas doses de CoronaVac tiveram 42% de efetividade na proteção contra COVID-19 em crianças e 64% de efetividade na proteção contra hospitalização e mortes, entre o final de janeiro e meados de abril de 2022. Esse estudo concluiu que a efetividade estimada em crianças de 6 a 11 anos no Brasil durante o período Ômicron foi muito inferior à eficácia de 75,8% relatada para a mesma população no Chile quando B.1.617.2 (Delta) foi a variante circulante predominante do SARS-CoV-2. No entanto, os dados foram comparáveis com os resultados observados em crianças de 3 a 5 anos durante o surto de Ômicron no mesmo país, 38,2% contra doença sintomática e 64,6% contra hospitalização. Tais achados também estão de acordo com estudos anteriores de efetividade em populações de adultos e adolescentes que mostraram uma redução significativa de efetividade da vacina contra Ômicron em comparação com variantes pandêmicas iniciais (26).

Nesse sentido, o Boletim nº 3, de 12 de julho de 2022, da rede VigiVac/Fiocruz, destaca que a elevada transmissão viral favorece o desenvolvimento de variantes de preocupação por escaparem da resposta imune humoral. Reforça que uma outra medida efetiva pode ser a ampliação da vacinação para crianças abaixo de 5 anos, como já ocorre em alguns países da América Latina, mas não devem ser descartadas medidas como o uso de máscaras e a limitação de aglomeração em ambientes fechados. Por fim, ressalta que as vacinas contra COVID-19 continuam sendo a forma mais efetiva para proteger a população contra formas graves da doença (1965563).

Outra referência a ser citada é o "**Projeto Curumim**", que foi um estudo clínico de braço aberto para avaliação da CoronaVac® em crianças menores de 5 anos conduzido por meio de uma parceria entre Universidade Federal do Espírito Santo, Governo do Estado do Espírito Santo, ICEPi, EBSERH e FIOCRUZ. Conforme os resultados apresentados (SEI 1950151), os pesquisadores concluíram que a vacina foi imunogênica e segura para crianças menores de 5 anos. **Não ocorreu nenhum evento adverso moderado ou grave em nenhum dos grupos estudados.** A frequência geral de eventos adversos encontrados, locais ou sistêmicos, foi menor no grupo da Coronavac, comparado com a Pfizer.

Em conclusão, o estudo aponta que a Coronavac é menos reatogênica e não inferior à BNT/Pfizer para induzir soroconversão de anticorpos neutralizantes. Ainda de acordo com o estudo, a Coronavac é segura e capaz de induzir maiores títulos de anticorpos em crianças de 3-4 anos, comparado com crianças, adolescentes e adultos. As vacinas são seguras e não houve nenhum evento adverso grave ou moderado com os dois imunizantes.

O estudo ressalta, ainda, que a maioria dos casos sintomáticos de COVID-19 em crianças são descritos como leves, entretanto, casos graves da doença podem ocorrer. Além dos efeitos diretos do vírus, crianças e adolescentes, foram afetados, do ponto de vista psicossocial, pelas restrições sociais impostas pela pandemia da COVID-19. Portanto, a vacinação da população pediátrica é necessária para atingir o controle da transmissão do SARSCoV-2 na população, considerando que no Brasil essa faixa etária corresponde a 25% da população.

Por sua vez, o Relatório de dados parciais obtidos no monitoramento de crianças e adolescentes (6-17 anos) vacinados em protocolo primário de duas doses da vacina contra COVID-19 contendo o vírus SARS-CoV-2 inativado – CoronaVac (Sinovac/Instituto Butantan) (SEI 1963381), referente ao estudo Immunita-002: Estudo observacional de imunogenicidade, efetividade e segurança em grupo etário de 5 a 17 anos de vacinas contra COVID-19, conduzido pela Fiocruz Minas, aponta uma forte resposta de imunogenicidade gerada pela vacina CoronaVac em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade um mês após a segunda dose do protocolo primário. O estudo concluiu, também, que a resposta humoral e a resposta celular induzidas pela vacina CoronaVac é mais expressiva em crianças e adolescentes do que em adultos e idosos, visto que crianças e adolescentes apresentam maior taxa de soropositividade em todos os parâmetros avaliados, maior título de anticorpos totais e neutralizantes e, ainda, maior liberação de mediadores celulares em crianças de 6 a 17 anos após vacinação em duas doses.

Em relação às avaliações por consultores *ad hoc*, em seu parecer, a **Sociedade Brasileira de Imunologia** colocou alguns pontos que merecem ser acompanhados no longo prazo, mas destacou que "Quase 700 crianças morreram de COVID-19, colocando a infecção por SARS-CoV-2 entre as 10 principais causas de morte em crianças nos Estados Unidos".

As Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP), de Imunizações (SBIm), de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), por sua vez, concluíram que, à luz dos conhecimentos ora vigentes, os benefícios da vacinação na população de crianças de 3 a 5 anos, com a vacina Coronavac/Sinovac-Butantan (particularmente pela expectativa de redução do risco de hospitalizações), superam os eventuais riscos associados à vacinação, no contexto atual da pandemia.

A Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) informou em seu parecer que mantém a posição favorável à aprovação para uso emergencial da vacina Coronavac para as crianças de 3 a 5 anos pelas seguintes razões: i) A CoronaVac é uma vacina de vírus inativado, tecnologia com elevado perfil de segurança na faixa etária de menores de cinco anos; ii) os dados do estudo multicêntrico de fase 3, embora preliminares e não capazes de demonstrar significância estatística, sugerem evidências de eficácia da vacina Coronavac em crianças, em um cenário de predominância da subvariante Omicron BA.2, nos países onde o estudo está sendo conduzido; iii) mesmo que os dados atualizados do estudo de efetividade conduzido no Chile (crianças de 3 a 5 anos e de 6 a 11 anos, até 11 de maio de 2022), referentes aos desfechos "hospitalização", não sejam apenas resultantes da Covid-19 - pois não há informações sobre a causa da hospitalização dessas crianças, podendo ter ocorrido por outras causas - os estudos terão dificuldade de captar desfechos graves pela doença, uma vez que o evento natural não é muito comum.

Concluem informando que seria prudente autorizar o uso emergencial e fazer o acompanhamento populacional para melhor avaliar a proteção contra mortes e eventos graves (UTI, intubação, síndrome inflamatória grave). Reforçam que, com a demonstração repetida de que a proteção gerada pela vacina (independentemente do tipo de vacina) possui um tempo curto e a necessidade de possíveis doses adicionais, ajuda o fato da Coronavac possuir produção nacional e, portanto, maior disponibilidade em possíveis surtos futuros.

Destaca-se que está sendo conduzido, desde Maio de 2021, em 3 Centros de Pesquisa (FMUSP, FMUSP-RP e Unesp-Botucatu), o "Estudo de Farmacovigilância ativa de eventos adversos pós-vacinação com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) - Sinovac/Instituto Butantan" (CFV-01-IB) com o objetivo de estimar a frequência e caracterizar os eventos adversos pós vacinação (EAPV) e eventos adversos de interesse especial (EAIE) com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) após a administração da vacina em indivíduos que venham a ser incluídos como população alvo dos Plano Nacional de Imunização e/ou planos estaduais e municipais de imunização. Assim, tendo em vista a solicitação de ampliação de uso emergencial da vacina em crianças e adolescentes entre 3-17 anos, o Instituto Butantan irá incluir esta população no referido estudo.

No 15º Sumário Mensal da vacina adsorvida covid-19 (inativada), apresentado pelo Instituto Butantan (expediente nº 2638899/22-4), que resume os dados de segurança recebidos após a autorização do uso emergencial pela Anvisa, em 17 de janeiro de 2021, foram apresentados dados cumulativos referentes ao período de cobertura de 17 de janeiro de 2021 a 16 de abril de 2022.

Desde a aprovação do uso emergencial até 16 de abril de 2022, foram distribuídas pelo Instituto Butantan 127.523.928 de doses da vacina adsorvida covid-19 (inativada).

Por meio do expediente nº 2638899/22-4, foram apresentados dados atualizados do estudo de vigilância ativa em crianças de 6 a 17 anos de idade. O primeiro voluntário foi incluído em 16/02/2022 e até 26/04/2022 foram recrutadas 275 crianças/adolescentes que haviam sido vacinadas. Destas, 166 (60,4%) apresentaram 522 eventos adversos (EA), sendo que 519 (99,4%) foram classificados como evento adversos não graves (EANG) e 3 (0,6%) foram classificados como eventos adversos graves (EAG).

Com relação à causalidade dos 522 EA, 474 (90,8%) eventos foram classificados como reações adversas (RA), dentre as quais 1 (0,2%) reação adversa grave (caso de “febre/pirexia” com necessidade de hospitalização). As reações adversas mais frequentes foram: “dor no local de administração” (159 RA – 33,5%), “cefaleia/dor de cabeça” (43 RA – 9,1%), “sensibilidade no local de administração” (27 RA – 5,7%), “prurido no local de administração” (19 RA – 4,0%) e “tosse/tosse produtiva” (16 RA – 3,4%). Entre os demais EA, 34 (6,5%) tiveram causalidade improvavelmente relacionada com a vacinação e 14 (2,7%) foram não relacionados.

A conclusão do 15º Sumário Mensal da vacina adsorvida covid-19 (inativada) aponta que, no período de monitoramento da vacina, tanto na rotina da Farmacovigilância do Instituto Butantan, bem como no Estudo de Vigilância Ativa em crianças, não foi identificado nenhum achado de segurança importante nem nos dados de rotina da Farmacovigilância. O perfil de segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) continua de acordo com o que foi observado previamente e de acordo com a informação de segurança apresentada na bula. De acordo com o número total de eventos adversos recebidos pela Farmacovigilância do Instituto Butantan por diferentes fontes de notificação e a estimativa de indivíduos expostos, verifica tratar-se de um produto seguro.

Portanto, assim como deliberamos em janeiro, quando esta Agência aprovou o uso da Coronavac para crianças a partir de 6 anos de idade, os resultados dos estudos e dados de vida real continuam mostrando que as vacinas não podem suprimir a circulação viral, mas são eficazes contra doenças graves, papel esse essencial no enfrentamento às consequências da pandemia e ao controle da mortalidade de crianças.

2.4. Da avaliação da Gerência de Farmacovigilância

A avaliação realizada pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) - área subordinada a esta Quinta Diretoria (DIRE5) - neste momento, se refere à nova versão do Plano de Gerenciamento de Risco para a alteração pós-registro referente à ampliação de uso para crianças de 3 a 5 anos (Parecer GFARM/DIRE5/ANVISA SEI 1944367).

Considerando as informações de segurança do Plano de Gerenciamento de Riscos (PGR), versão 1.6, os riscos conhecidos até o momento para este produto e a necessidade da realização de ações de Farmacovigilância ativa após a aprovação do uso emergencial do produto em população pediátrica, o Instituto Butantan estabeleceu um Plano de Farmacovigilância e Minimização de Risco complementar para o gerenciamento de riscos relacionados à vacina adsorvida Covid-19 (inativada) no Brasil.

De acordo com o Parecer da GFARM, o Instituto Butantan apresentou o Relatório de Farmacovigilância da Sinovac (*AEFI Analysis Report for the Population Aged 3-17 years*), com dados atualizados – período do relatório de 05/02/2021 a 20/02/2022, incluindo avaliação dos dados coletados para a faixa etária de 3-5 anos. Também foi apresentado o Informe Estatístico atualizado do ISP/Chile, com dados referentes ao período de 01/03/2021 a 31/12/2021.

Após avaliação dos dados pós-comercialização da vacina, com enfoque nos dados coletados para a faixa etária de 3-5 anos, encaminhados por meio do Relatório de Farmacovigilância da Sinovac (*AEFI Analysis Report for the Population Aged 3-17 years*), foi observada ocorrência de algumas reações adversas em crianças de 3-5 anos, as quais já estão descritas na bula, como relatos pós-comercialização.

No entanto, para definir melhor cada grupo etário, foi solicitado pela GFARM que, no item Relatos Pós- comercialização da bula da vacina, seja feita a diferenciação dos eventos adversos entre as populações adulta e pediátrica.

Também foi observado, através desses dados de pós-comercialização, a ocorrência da reação adversa púrpura Henoch Schonlein aparece de forma um pouco mais elevada no grupo de crianças de 3-5 anos. Desta forma, foi solicitado um monitoramento mais intenso por parte da empresa para a reação adversa púrpura Henoch Schonlein em crianças de 3-5 anos, apresentando, inclusive, uma avaliação dos casos nos próximos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBRs).

Destaca-se que os riscos de anafilaxia e potencial de doença exacerbada por vacinação, assim como os eventos raros de Guillain-Barré, disgeusia, paralisia facial, dor ocular, fobia, tinido e parestesia, foram incluídos na bula da vacina e serão monitorados quanto à sua ocorrência.

Para o pleito ora em deliberação, foi apresentada a versão mais atualizada do protocolo CFV-01-IB de Farmacovigilância ativa da vacina adsorvida covid-19 (inativada) que traz a inclusão de outras três coortes correspondentes a 1) crianças de 3 a 5 anos de idade, 2) crianças de 6 a 11 anos de idade e 3) adolescentes de 12 a 17 anos de idade e atualização da equipe do Patrocinador, conforme dados apresentados neste Voto.

Considerando as diretrizes do Guia nº 42/2020 e da RDC nº 475/2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento foram consideradas compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

Por fim, por meio do Despacho nº 209/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (1965711), a GFARM informou que o monitoramento pós-uso realizado pela Gerência de Farmacovigilância não identificou sinal de segurança para a Coronavac na população de 6 a 17 anos, seja por meio da análise dos documentos apresentados pelo Instituto Butantan, seja por meio da análise de notificações encaminhadas pelos cidadãos, profissionais e serviços de saúde, confirmando, assim, a utilização segura da vacina nessa faixa etária e constituindo mais um indício positivo na avaliação quanto à segurança da ampliação de uso para a população de 3 a 5 anos.

Antes de pronunciar meu voto, reforço que todas as responsabilidades e compromissos vinculados a esta autorização visam garantir, com segurança, o bem maior que aqui tutelamos, a saúde. Daí porque entendo ser IMPRESCINDÍVEL o cumprimento integral pelo requerente de todos os aspectos destacados no Voto da relatora.

3. VOTO

Considerando todo o exposto, assim como as apresentações das áreas técnicas e o Voto da relatora, e que:

- A plataforma de vacina de vírus inativado é a plataforma de fabricação mais bem estabelecida para a produção de vacinas, tendo acumulado evidências robustas de segurança e eficácia no combate a infecções virais. A Coronavac utiliza essa plataforma clássica para produzir imunidade contra a Covid-19;
- Os benefícios da vacinação de crianças e adolescentes são diretos, por reduzir a morbi-mortalidade nesta faixa etária; e também indiretos, pela redução da circulação viral, possibilitando um “retorno à normalidade” e a proteção dessas crianças dos impactos negativos da Covid-19;
- A vacinação da população pediátrica é necessária para atingir o controle da transmissão do SARS-CoV-2 na população, considerando que, no Brasil, essa faixa etária corresponde a 25% da população; e
- Não existe hoje disponível no Brasil alternativas profiláticas (para as crianças de 3 a 4 anos, uma vez que já existe a vacina Cominarty aprovada para crianças a partir de 5 anos) e terapêutica-medicamentosas contra a Covid-19 para as crianças de 3 a 5 anos de idade, agregando vulnerabilidade a esse grupo populacional.

Voto por acompanhar integralmente o Voto da Relatora, para autorizar o uso emergencial da vacina Coronavac para a população pediátrica de 3 a 5 anos de idade.

Referências

1. Watson, Oliver J et al. **Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study**. The Lancet Infectious Diseases, Volume 0, Issue 0. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showCitFormats?doi=10.1016%2F%2F01473-3099%2822%2900320-6&pii=S1473-3099%2822%2900320-6>
2. https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEMAS_C19_Vacina_v2.html
3. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>
4. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222002587?via%3Dihub>
6. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246326>
7. <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,sem-escolas-e-sem-controle-da-pandemia-brasil-e-o-2-pais-que-mais-perdeu-criancas-para-a-covid,70003738573>
8. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children>
9. https://secure.avaaz.org/community_petitions/en/anvisa_sbp_sbi_sbim_criancas_de_3_a_5_anos_precisam_da_protecao_da_vacina_coronavac_hoje_o_tempo
10. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>
11. <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents>
12. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-118-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>
13. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac096>
14. <https://www.abrafarma.com.br/noticias/testes-positivos-de-covid-19-ja-atingem-patamar-da-1a-onda-de-omicron-dizem-farmacias>
15. <https://www1.folha.uol.com.br/colunas/monicabergamo/2022/07/testes-positivos-de-covid-19-ja-atingem-patamar-da-1a-onda-de-omicron-dizem-farmacias.shtml>
16. <https://oglobo.globo.com/brasil/noticia/2022/06/duas-criancas-abaixo-de-cinco-anos-morrem-por-dia-em-decorrencia-de-covid-no-brasil.ghtml>
17. <https://agencia.fiocruz.br/estudo-reafirma-importancia-da-vacina-contracovid-19-para-criancas-e-adolescentes>
18. [oi.org/10.34117/bjdv7n9-011](https://doi.org/10.34117/bjdv7n9-011)
19. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-118-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>
20. <https://www.fda.gov/drugs/data-standards-manual-monographs/pediatric-exclusivity-study-age-group>
21. https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf
22. Thiago Cerqueira-Silva, Jason R. Andrews, Viviane S. Boaventura, Otavio T. Ranzani, Vinicius de Araújo Oliveira, Enny S Paixão, Juracy Bertoldo Júnior, Tales Mota Machado, Matt D.T. Hitchings, Murilo Dorion, Margaret L Lind, Gerson O. Penna, Derek A.T. Cummings, Natalie E Dean, Guilherme Loureiro Werneck, Neil Pearce, Mauricio L. Barreto, Albert I. Ko, Julio Croda, Manoel Barral-Netto. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1, BNT162b2 and Ad26.COV2.S among individuals with prior SARS-CoV-2 infection in Brazil. medRxiv 2021.12.21.21268058; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.21.21268058>. Now published in *The Lancet Infectious Diseases* doi: [10.1016/S1473-3099\(22\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00140-2).
23. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01874-4#:~:text=The%20estimated%20adjusted%20vaccine%20effectiveness,of%20COVID%2D19%2Drelated%20ICU>
24. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.15.22270973v1>
25. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.27940>
26. <https://assets.researchsquare.com/files/rs-1604882/v1/535efeeae-22a8-4fca-8b0d-c06c8e340782.pdf?c=1651246761>



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 13/07/2022, às 19:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1967873** e o código CRC **5BBF35AA**.