

PROJETO: ESTUDO DE FASE IV DE AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DA VACINA ADSORVIDA DE COVID-19 (INATIVADA) DO INSTITUTO BUTANTAN EM IMUNOCOMPROMETIDOS – VERSÃO 1.2

Pesquisadores:

Ana Marli Christovam Sartori (pesquisadora responsável) ^{1,2,3}, Amanda Nazareth Lara ^{1,2}, Camila Cristina Martini Rodrigues ^{1,2}, Camila Picone ², Marta Heloisa Lopes ^{1,2}, Lígia Câmera Pierrotti ², Edson Abdala ^{3,10}, Karim Yaquub Ibrahim ^{2,10}, Sílvia Figueiredo Costa ¹, Luiz Sergio Azevedo ⁴, Elias David-Neto ⁴, William Carlos Nahas ⁴, Fabiana Agena ⁴, Alice Tung Wan Song ⁵, Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque ⁵, Fernando Bacal ⁶, Tânia Mara Varejão Strabelli ⁷, Silvia Vidal Campos ⁸, Vanderson Geraldo Rocha ⁹, Alberto José da Silva Duarte ¹¹, Gil Benard ¹², Paula Keiko Sato ¹³, Maria Isabel de Moraes Pinto ¹⁴, Carolina Sanchez Aranda ¹⁵, Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri ¹⁶, Alexander Precioso ¹⁷, Vanessa Infante¹⁷, Patricia Emília Braga ¹⁷, Juliana Yukari Kodaira Viscondi ¹⁷, Sandra Coccuzzo Sampaio Vessoni¹⁸, Isabelle Valle dos Anjos ¹⁸, Monique da Rocha Queiroz Lima ¹⁸, Jonatas William Silva ¹⁸, Guilherme Rabelo Coelho ¹⁸

Instituições participantes

1. Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais do Hospital das Clínicas
2. Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
3. Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
4. Serviço de Transplante Renal (STR) do Hospital das Clínicas da FMUSP

5. Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP
6. Núcleo de Transplantes do Instituto do Coração (INCOR) – HCFMUSP
7. Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do INCOR
8. Serviço de Pneumologia Unidade de Transplante de Pulmão – HCFMUSP
9. Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Divisão de Clínica Médica I do Hospital das Clínicas da FMUSP
10. Instituto do Câncer do Estado e São Paulo (ICESP)
11. Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DLC-HCFMUSP)
12. Laboratório de Micologia Médica (LIM-53) da Divisão de Clínica Dermatológica, HC / Instituto de Medicina Tropical da FMUSP
13. Laboratório de Investigação Médica – Imunologia (LIM-48) da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP
14. Laboratório de Pesquisas, Disciplina de Infectologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
15. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina UNIFESP
16. Centro de Farmacovigilância, Segurança Clínica e Gestão de Risco, Instituto Butantan
17. Laboratório Estratégico de Diagnóstico Molecular – Sorologia, Instituto Butantan

Sumário

RESUMO	5
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	9
1.1. Resposta imune ao SARS-CoV2	14
1.2. Vacinas de COVID	14
1.3. Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) – CoronaVac	16
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	21
3.1. Objetivos gerais	21
3.2. Objetivos Específicos	22
3.3. Objetivos Exploratórios	22
4. MÉTODOS	23
4.1. DESENHO DO ESTUDO	23
4.2. VACINAÇÃO	23
4.3. PARTICIPANTES	23
4.3.1. Critérios de inclusão:	24
4.3.2. Critérios de exclusão:	25
4.3.2.1. Critérios de exclusão específicos por grupo:	25
4.3.3. Recrutamento	26
4.4. DESFECHOS DO ESTUDO	27
4.4.1. Desfechos primários:	27
4.4.2 Desfechos secundários	27
4.4.3. Desfechos exploratórios	28
4.5. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	28
4.6. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA VACINA	31
4.6.1. Notificação de Eventos Adversos	35
4.7. MÉTODOS LABORATORIAS	36
4.7.1. Detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2	36
4.7.2. Resposta imune celular específica para o SARS-CoV2:	37
4.7.3. Infraestrutura de pesquisa	38
4.8. TAMANHO DA AMOSTRA	39
4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA	39

4.9.1. Análise de segurança:	39
4.9.2. Análise de imunogenicidade primária:	40
4.9.3. Análise de persistência de Anticorpos	40
5. QUESTÕES ÉTICAS	40
6. ORÇAMENTO	41
7. FINANCIAMENTO	42
8. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO	43
9. REFERÊNCIAS	44

RESUMO

Em março de 2021, o Brasil acumulou mais de 12 milhões de casos confirmados de COVID-19 e mais de 300 mil óbitos associados à doença, e passou a ser o epicentro da pandemia no mundo. Um enorme investimento científico e financeiro mundial permitiu o rápido desenvolvimento de vacinas de COVID-19. Sete vacinas foram licenciadas ou aprovadas para uso emergencial, das quais quatro foram aprovadas para uso no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): a vacina adsorvida de COVID de vírus inativado (Coronavac), produzida pela Sinovac/ Instituto Butantan, duas vacinas de vetores virais não replicantes, uma produzida pela Oxford/ AstraZeneca/ Instituto BioManguinhos e outra da Janssen, e a vacina de RNA da Pfizer. Não há dados de segurança, imunogenicidade e eficácia das vacinas de COVID-19 em pessoas imunocomprometidas.

O objetivo deste estudo é avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina CoronaVac, do Instituto Butantan, em pessoas imunocomprometidas não HIV/aids.

Métodos: Ensaio clínico aberto, não randomizado, de fase IV. Serão incluídos 1.370 participantes de 18 a 59 anos, dos quais 600 transplantados de órgãos sólidos (rim [n=300], fígado [100], coração [100] e pulmão [100]); 100 portadores de insuficiência renal; 50 portadores de cirrose hepática pré-transplante de órgãos; 100 transplantados de células tronco-hematopoiéticas; 300 pacientes oncológicos, 100 pessoas com erros inatos da imunidade e 20 pacientes com doença reumatológica imunomediada. Serão também incluídas 100 pessoas saudáveis da mesma faixa etária (grupo comparador). Todos os participantes receberão duas doses da vacina CoronaVac com intervalo de 28 dias entre as doses. A vacinação será feita no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais do HC-FMUSP. Os prontuários médicos dos participantes serão revistos para coleta de dados clínicos. Serão monitorados os eventos adversos locais e sistêmicos, no período de 7 dias após cada uma das doses da vacina, por meio de diário registrado pelo participante e contato por telefone. Eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial (EAIE) serão monitorados por todo o período do estudo. A imunogenicidade da vacina será

avaliada pela dosagem de anticorpos IgG contra o nucleocapsídeo (N), contra as porções S1 e S2 da proteína *spike*, e contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* do SARS-CoV2. A sorologia será realizada no Laboratório Estratégico de Diagnóstico Molecular – Sorologia do Instituto Butantan. Serão coletadas cinco amostras de sangue para a sorologia: pré-vacinação (M0), antes da 2ª dose da vacina (M1), 28 dias (M2), seis meses (M7) e 12 meses após a segunda dose da vacina (M13). Os participantes serão monitorados para doença pelo SARS-CoV2 durante todo o período de 13 meses de acompanhamento no estudo, por meio de contato mensal por telefone ou mensagem eletrônica. Em caso de sintomas suspeitos de COVID, os participantes serão atendidos em sua clínica de origem e, se necessário, encaminhados para coleta de amostra de nasofaringe para PCR-COVID. Uma parcela da amostra coletada deverá ser separada para posterior sequenciamento genético, caso seja positiva.

Palavras chave: COVID-19; Vacinas; Imunogenicidade da vacina; Segurança; Eventos adversos; Hospedeiro imunocomprometido; Receptores de transplantes; Doença renal crônica; Cirrose hepática; Neoplasias; Doenças da imunodeficiência primária;

ABSTRACT

In March 2021, Brazil reached more than 12 million confirmed cases and more than 300 thousand deaths related to COVID-19, becoming the epicenter of the pandemic in the world. A huge world scientific and financial investment allowed the rapid development of COVID-19 vaccines. Seven vaccines have been licensed or approved for emergency use so far. Four of them have been approved for use in Brazil by the National Regulatory Agency (ANVISA): the inactivated virus COVID adsorbed vaccine (CoronaVac), produced by Sinovac / Instituto Butantan, two non-replicating viral vector vaccines, the one produced by Oxford / AstraZeneca / Instituto BioManguinhos and another produced by Janssen, and the Pfizer RNA vaccine. Data on the safety, immunogenicity and efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised persons are scarce. The objective of this study is to evaluate the safety and immunogenicity of the CoronaVac vaccine, by Butantan Institute, in non-HIV/AIDS immunocompromised people.

Methods: This open-label, non-randomized, phase IV clinical trial will include 1,370 participants aged 18 to 59 years, of which 600 solid organs transplant recipients (kidney [n = 300], liver [100], heart [100] and lung [100]); 100 patients with chronic kidney disease; 50 patients with liver cirrhosis before organ transplantation; 100 hematopoietic stem cell transplant recipients; 300 cancer patients, 100 people with innate immunity errors and 20 patients with immune-mediated rheumatological disorders; 100 healthy people of the same age group (comparator group) will also be included. All participants will receive two doses of the CoronaVac with 28-day interval between doses. Vaccination will be carried out at the HC-FMUSP Reference Center for Special Immunobiologicals. Participants clinical data will be retrieved from the medical records. Local and systemic, solicited and unsolicited, adverse events will be monitored, within 7 days after each dose of the vaccine, through a diary recorded by the participant and telephone contact. Serious adverse events and adverse events of special interest (EAIE) will be monitored throughout the study period. The immunogenicity of the vaccine will be assessed by measuring IgG antibodies against the nucleocapsid (N), the S1 and S2 portions of the spike (S) protein, and the SARS-CoV2 spike protein receptor-binding domain (RBD). Serology will be

performed at the Molecular / Serology Diagnostic Strategic Laboratory - of the Butantan Institute. Five blood samples will be collected for serology: pre-vaccination (M0), before the 2nd vaccine dose (M1), 28 days after the 2nd vaccine dose (M2), six months (M7) and 12 months after completing vaccination (M13). Participants will be monitored for disease by SARS-CoV2 during the entire 13-month follow-up, through monthly contact by phone or electronic message. In case of symptoms of COVID, the participants will be seen at the clinic where they are followed and, if necessary, referred to the laboratory for nasopharyngeal sample collection for PCR-COVID. In case of positive PCR, part of the sample will be saved for subsequent genetic sequencing.

Key words: COVID-19; Vaccines; Immunogenicity, Vaccine; Safety; Adverse events; Immunocompromised hosts; Transplant recipients; Chronic kidney disease; Liver cirrhosis; Neoplasms; Primary immunodeficiency diseases

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um surto de casos de pneumonia teve início em Wuhan, província de Hubei, China central. A maioria dos casos iniciais parecia ter tido contato com um mercado local de frutos do mar, mas depois foi demonstrada transmissão inter-humana (1). A doença parecia ser causada por vírus, de acordo com critérios clínico-laboratoriais, como leucopenia e linfopenia, além de infiltrados pulmonares que não melhoravam com antibióticos. Foi isolado de algumas amostras de lavado bronco alveolar de pacientes chineses um novo coronavírus, que mais tarde recebeu o nome de SARS-CoV-2 (1, 2).

A infecção começou a se espalhar e tentativas de contenção do vírus foram feitas, como testagem em larga escala para identificação dos infectados, isolamento dos casos e de cidades, rastreamento e quarentena dos contatos, e restrições de viagens. No entanto, isso não foi suficiente para impedir o vírus de chegar até a Europa e América do Norte e estabelecer transmissão comunitária nestes continentes no primeiro trimestre de 2020 (3).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi detectado em 25 de fevereiro de 2020, em São Paulo. Após surgir nos grandes centros urbanos, o SARS-CoV-2 se espalhou por municípios com menores populações rapidamente e de forma sustentada. Contribuíram para isso a falta de medidas adequadas de contenção, como o *lockdown*, dificuldades na vigilância e acesso restrito e desigual a testagem e diagnóstico (4). Além disso, mais de 100 introduções internacionais do vírus foram identificadas no Brasil (5).

Em março de 2021, o número de casos confirmados de COVID-19 no mundo ultrapassou os 128 milhões de pessoas, com mais de 2,8 milhões de óbitos. Esses dados são atualizados diariamente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em site específico [<https://covid19.who.int/>]. A região das Américas é a mais atingida com perto da metade dos casos e dos óbitos relatados. Os Estados Unidos e o Brasil são os países mais atingidos na região e no mundo. O Brasil acumulou mais de 12 milhões de casos confirmados e mais de 310 mil óbitos [<https://covid.saude.gov.br/>]. De acordo com dados da OMS, o número de novos

casos e óbitos por COVID-19 vem diminuindo em todo o mundo, nos primeiros meses de 2021, porém o Brasil registra importante aumento dos números de casos e óbitos, vivendo seu pior momento na pandemia até agora. Em março de 2021, o Brasil passou a ser o epicentro da pandemia de COVID-19 no mundo, constituindo um risco para os países da região (6).

O SARS-CoV2 é um beta-coronavírus, e sua sequência nucleotídeos tem alta similaridade (88 a 96%) com coronavírus de morcego, sendo essa sua origem provável, através de um salto entre espécies, podendo haver algum hospedeiro intermediário (7). Apresenta também 79% de similaridade com o SARS-CoV, que causou uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), inicialmente identificada na China, em novembro 2002, e se espalhou para 29 países, com mais de 8.000 casos até maio de 2004; e com o MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*), que foi identificado na Arábia Saudita em junho de 2012, e causou surto de SRAG com mais de 2.500 casos em 24 países e alta letalidade (aproximadamente 34%).

Os coronavírus são transmitidos por gotículas respiratórias. Assim como o SARS-CoV e o MERS-CoV, o SARS-CoV2 utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE-2) para entrada na célula, porém o SARS-CoV-2 tem maior afinidade pela ACE-2 sendo, portanto, mais transmissível. O SARS-CoV2 apresenta taxa básica de reprodução (R_0) entre 2 e 3, com variação de acordo com as medidas de contenção.

Após período de incubação médio de 4 a 5 dias (podendo variar de 1 a 14 dias), a COVID-19 se manifesta clinicamente com febre, cefaleia, mialgia, fadiga e tosse, podendo evoluir para quadros de maior gravidade, com dispneia ou dificuldade para respirar. Piora clínica, com SRAG ocorre, em geral, na segunda semana de doença (8 a 12 dias após início dos sintomas) (8). Manifestações extrapulmonares são frequentes, principalmente perda do olfato e do paladar, manifestações intestinais (diarreia, náuseas e vômitos) e tromboembolismo, além de envolvimento cardíaco, renal, neurológico e cutâneo (9).

Em estudos de base populacional, 30% a 40% das infecções são assintomáticas. Dos casos sintomáticos, 81% apresentam doença leve; 14% apresentam doença moderada ou grave, necessitando de hospitalização e suporte de O₂; e 5% apresentam doença crítica, com insuficiência respiratória, choque e disfunção de múltiplos órgãos, necessitando de cuidados em UTI e suporte ventilatório avançado. A letalidade geral é de cerca de 2,3% (8, 10).

Vários fatores estão associados à maior gravidade dos casos de COVID-19, sendo a idade avançada o principal deles. Em uma análise de pacientes com mais de 20 anos internados com COVID-19 confirmada e registrados no SIVEP-Gripe, nos primeiros cinco meses de pandemia no Brasil, a letalidade geral foi de 38%, sendo 80% entre aqueles que precisaram de ventilação mecânica (11). A letalidade aumentou muito com a idade, de 12% entre os pacientes de 20 a 39 anos para 66% nos maiores de 80 anos. A presença de comorbidades, como diabetes, cardiopatia e obesidade, entre outras, contribui para maior gravidade dos casos e óbito (12).

O papel da imunossupressão como fator de risco de gravidade na COVID-19 não é claro. Pacientes com câncer e terapia recente para câncer, incluindo imunoterapia e inibidores de tirosina quinase, parecem ter um risco aumentado de gravidade e morte, quando comparado aos que não tem câncer(13). Alguns estudos também sugerem aumento de gravidade da doença e mortalidade entre os receptores de transplantes de órgãos sólidos. Pacientes em uso de terapias biológicas parecem não ter um risco maior para doença grave (13). O manejo ideal destes pacientes, incluindo mudanças dos regimes de imunossupressores, é desconhecido (13). Em um estudo retrospectivo nos Estados Unidos, com 2.121 indivíduos dos quais 108 usavam imunossupressores, não houve diferença significativa na necessidade de ventilação mecânica, letalidade e tempo de internação entre os indivíduos imunossuprimidos ou não (14). Também não é claro se o HIV leva a maior risco de COVID-19 grave. Em um estudo observacional conduzido em Madrid, com 63 pessoas vivendo com HIV, não foi observada associação entre gravidade da doença com fatores relacionados ao

HIV. Fatores como idade e comorbidades foram os principais determinantes para maior gravidade da COVID-19 (15).

No Brasil, a letalidade foi influenciada por disparidades regionais no sistema de saúde, sendo de 50% na região Norte do país e 31% na região Sul (11). O fato do Brasil possuir um sistema de saúde público universal (SUS) foi essencial durante a pandemia. Mas as disparidades regionais, como a diferença do número de leitos e o treinamento dos profissionais, e a falta de capacidade do sistema de saúde para atender todos os casos podem levar ao colapso do mesmo. O desbalanço entre a velocidade de disseminação da doença e o ritmo em que o sistema de saúde se expandiu levou a colapso de sistemas de saúde no Ceará no início da pandemia (16). Além das diferenças regionais, desigualdades sociais também impactaram na letalidade da doença. Um estudo na cidade de São Paulo mostrou que pobres, negros e pessoas de baixa escolaridade têm risco maior de morrer por Covid, “*expondo iniquidades estruturais da sociedade brasileira que não foram abordadas pela resposta governamental à COVID-19*” [Ribeiro KB et al. Int J Epidemiol. 2021 Feb 28; doi: 10.1093/ije/dyab022].

Desde o final de 2020, novas variantes do SARS-CoV2 vêm sendo descritas. Atualmente, são três as variantes de maior preocupação (*variant of concern, VOC*) no mundo: B.1.1.7 (descrita primeiramente na Inglaterra), B.1.351 (descrita na África do Sul) e P.1 (reconhecida inicialmente no Japão em viajantes procedentes do Brasil) (17-19). Todas as três variantes apresentam mutações na proteína viral *spike* (S). A proteína S possui 2 subunidades, S1 e S2. A subunidade S1 contém a porção RBD (*receptor binding domain*), que se liga ao receptor da ACE2, permitindo a entrada do SARS-CoV2 na célula. Todas essas variantes foram descritas como mais transmissíveis, podendo causar sobrecarga dos sistemas de saúde.

A variante P.1 foi identificada em 42% das amostras positivas coletadas em Manaus entre 15 e 23 de dezembro de 2020, quando a cidade experimentava um grande aumento dos números de casos de COVID-19 (19). Um estudo com doadores de sangue, em outubro de 2020, tinha mostrado taxa de

soroprevalência de SARS-CoV2 de 76%, acima do limiar teórico de imunidade de rebanho (20). Mesmo assim, um grande aumento do número de casos novos e óbitos ocorreu em janeiro de 2021, com colapso do sistema de saúde, levantando a hipótese de que a nova variante P.1 poderia escapar da resposta imune induzida por infecções prévias. Em meados de fevereiro de 2021, a variante P.1 já havia sido detectada em doze estados brasileiros: Amazonas, Bahia, Espírito Santo, Pará, Paraíba, São Paulo, Roraima, Ceará, Piauí, Santa Catarina e Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, causando preocupação. Em março de 2021, transmissão comunitária da variante P.1 foi identificada em Porto Alegre, RS, concomitante a grande aumento de casos e colapso do sistema de saúde. A variante P.1 foi também identificada como a predominante em Araraquara, SP, que apresenta desde fevereiro aumento recorde de números de casos novos, hospitalizações e óbitos, com 100% de ocupação dos leitos de UTI (21). Em março 2021, a variante P.1. já era predominante em pelo menos sete estados brasileiros (Ceará, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Estudos recentes mostraram que a variante P.1 é associada a maior carga viral e maior transmissibilidade (22). Em outros estudo, realizado na UNICAMP, o plasma de convalescentes de COVID-19 apresentou capacidade de neutralização da variante P.1 seis vezes menor do que contra a linhagem B (que circulou no Brasil em 2020), sugerindo que a variante P.1 pode escapar dos anticorpos neutralizantes gerados em resposta contra variantes de SARS-CoV-2 que circularam anteriormente (23). A segunda onda da COVID no Brasil está associada a maior gravidade e aumento de hospitalizações e óbitos em adultos jovens (30 a 50 anos). E ainda traz o risco de redução da eficiência das vacinas no controle da pandemia.

Outras novas variantes foram identificadas no Brasil: P.2, que foi identificada primeiro no Rio de Janeiro, e a N.9, identificada inicialmente em São Paulo em novembro de 2020, e que já foi encontrada em 11 estados (Santa Catarina, Amazonas, Pará, Bahia, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Piauí e Sergipe). Ambas apresentam, em comum com as outras VOC, a mutação E484K na proteína Spike.

1.1. Resposta imune ao SARS-CoV2

A maioria das pessoas imunocompetentes desenvolve resposta imune adaptativa após a infecção por SARS-CoV-2, com resposta de células B e T, e anticorpos contra proteínas do nucleocapsídeo (N), proteína *spike* (S) e a porção RBD (*receptor binding domain*) da proteína S. A porção RBD é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes (24). Anticorpos IgM, IgG e IgA anti-Spike podem ser detectados duas a três semanas após a infecção. Aproximadamente 5 a 10% não desenvolvem anticorpos IgG detectáveis após a infecção (24).

A imunidade protetora após infecção por coronavírus sazonais endêmicos é de curta duração (25) porém após infecção pelo SARS-CoV-1 e MERS-CoV, anticorpos são detectados por dois a três anos (26). A duração dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 após a infecção natural não é bem conhecida, porém os anticorpos IgG, incluindo IgG contra as proteínas S e N, persistem por vários meses na maioria das pessoas (27). Pessoas com COVID19 mais grave parecem desenvolver resposta de anticorpos mais robusta, com IgM, IgG e IgA, em títulos mais altos e maior persistência a longo prazo (24, 27). Há evidências de que a infecção por SARS-CoV-2 e consequente desenvolvimento de anticorpos podem resultar em algum nível de proteção contra a reinfecção por SARS-CoV-2, porém a duração da proteção clínica ainda não foi determinada.

1.2. Vacinas de COVID

Grandes esforços vêm sendo feitos para o desenvolvimento rápido de vacinas eficazes e seguras para o SARS-CoV-2. Diferentes tecnologias têm sido utilizadas, sendo que em menos de seis meses, diferentes vacinas candidatas já tinham alcançado a fase clínica. Foram utilizadas plataformas tradicionais (vacinas de vírus inativado, de vírus vivos atenuados, ou de proteínas recombinantes) e também novas plataformas, como vetores virais (adenovírus) replicantes ou não, ácidos nucleicos (DNA e RNA), e partículas semelhantes a vírus (*Virus-like particle*, VLP). O desenvolvimento de vacinas de COVID se

beneficiou do desenvolvimento anterior de vacinas para a SARS-CoV-1 e MERS-CoV, que tinham atingido a fase clínica 1, sendo então interrompidos (28) e também do desenvolvimento de vacinas para Ebola, Zika e Chikungunya (29).

A partir de dezembro de 2020, resultados preliminares dos estudos de fase 3 permitiram a licença para uso emergencial de várias vacinas e o início da vacinação em vários países do mundo. Quatro vacinas foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para uso no Brasil: as vacinas CoronaVac, de vírus inativado, desenvolvida pela Sinovac Life Science Co., que tem acordo de transferência de tecnologia com o Instituto Butantan, e a vacina ChAdOx, de vetor viral não replicante (adenovírus de chipanzé), no qual foi inserido gene da proteína *Spike* (S) do SARS-CoV-2, desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca, com acordo de transferência de tecnologia para a BioManguinhos, foram aprovadas para uso emergencial, em 17/01/2021 [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas-uso-emergencial>]. Em 23/02/2021, a ANVISA concedeu o registro definitivo para a vacina de COVID da Pfizer/BioNTech, constituída por RNAm que codifica a porção RBD (*receptor binding domain*) da proteína spike, envolto em nanopartícula lipídica [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/informe-a-populacao-brasileira>]. Em 12/03/2021, a ANVISA concedeu registro definitivo para a vacina da Oxford/AstraZeneca. E, em 31/03/2021, a vacina de vetor viral não replicante (adenovírus 26) com o gene da proteína S, da Janssen, também foi aprovada para uso emergencial [<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-03/anvisa-aprova-autorizacao-para-uso-emergencial-da-vacina-da-janssen>].

Uma preocupação em relação às vacinas de COVID-19 é o risco teórico do de potencialização de doença respiratória (*respiratory antibody-dependent enhancement disease*) pelo SARS-CoV2, em vacinados, caso ocorra diminuição dos títulos de anticorpos e perda da proteção ao longo do tempo. Este receio tem como base modelos de desafio em animais após imunização com vacinas para o SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Os animais imunizados que foram expostos

experimentalmente ao respectivo coronavírus apresentaram reação inflamatória no parênquima pulmonar com predomínio de eosinófilos (30). Outra preocupação é a capacidade das vacinas de induzir proteção contra as novas variantes virais.

1.3. Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) – CoronaVac

A Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) é derivada do novo coronavírus SARS-CoV-2 (cepa CZ02, isolada na China) e cultivada em células de rim de macaco verde africano (Célula Vero), seguida por inativação, concentração, purificação e adsorção de hidróxido de alumínio. Contém partículas virais inativadas do SARS-CoV-2, hidróxido de alumínio (adjuvante), hidrogenofosfato dissódico, dihidrogenofosfato de sódio e cloreto de sódio. A vacina é livre de conservantes.

Estudos clínicos com a CoronaVac

Foram desenvolvidos dois estudos de fase I/II, na China, envolvendo adultos jovens (18 a 59 anos) saudáveis e adultos >60 anos saudáveis:

1. Estudo clínico de Fase I/II randomizado, duplo cego e controlado por placebo, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina em 144 adultos saudáveis (Fase I) e 600 adultos saudáveis (Fase II) de 18 a 59 anos de idade, randomizados para receber duas doses da vacina com dosagem média (3µg equivalentes a 600 SU) e alta (6µg equivalentes a 1200 SU), em esquema de emergência (Dia 0, 14) ou de rotina (Dia 0, 28), ou placebo (31).

Resultados de Segurança: Na fase 1, a incidência de reações adversas para a coorte que recebeu esquema de emergência foi 29% no grupo 3µg, 38% no grupo 6µg e 8% no grupo placebo. Para a coorte com esquema de rotina, foi 13% no grupo 3 µg, 17% no grupo 6µg e 13% no grupo placebo. No ensaio de fase 2, a incidência de reações adversas na coorte que recebeu esquema de emergência foi 33% entre os participantes do grupo 3µg, 35% no grupo 6µg e

22% no grupo placebo; e na coorte que recebeu esquema de rotina foi 19% no grupo 3µg, 19% no grupo 6µg e 18% no grupo placebo. As reações adversas locais e sistêmicas mais frequentes foram dor no local da injeção e fraqueza, respectivamente (31).

Resultados de Imunogenicidade: Na fase 1, soroconversão de anticorpos neutralizantes 14 dias após a vacinação com esquema de emergência foi observada em 46% dos participantes no grupo 3µg, 50% no grupo 6 µg e 0% no grupo placebo. Com o esquema de vacinação de rotina, a soroconversão foi observada em 83% no grupo 3µg, 79% no grupo 6 µg e 4% no grupo placebo. Na fase 2, com o esquema de emergência, foi observada soroconversão (Acs neutralizantes) em 92% do grupo 3 µg, 98% do grupo 6 µg e 3% do grupo placebo; enquanto no dia 28 após o esquema de rotina, a soroconversão ocorreu em 97% do grupo de 3 µg, 100% do grupo 6µg e 0% do grupo placebo (31).

2. Estudo de Fase 1/2 randomizado, duplo cego controlado por placebo, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina em 72 adultos saudáveis com mais 60 anos de idade (Fase 1) e 350 participantes (Fase 2) designados a receber 2 doses da vacina (em diferentes dosagens: 1,5µg, 3µg ou 6µg) ou placebo em esquema de rotina (Dia 0, 28) (32).

Resultados de Segurança: Nas duas fases, no período de 28 dias após a vacinação, 20% dos participantes no grupo de 1,5µg, 20% no grupo 3µg, 22% no grupo 6µg e 21% no grupo placebo apresentaram alguma reação adversa. Todas as reações adversas foram de gravidade leve ou moderada. Dor no local da injeção (9% dos participantes) foi o evento mais frequente. Ocorreram oito eventos adversos graves, considerados não relacionados à vacinação (32).

Resultados de Imunogenicidade: Na fase 1, soroconversão após a segunda dose foi observada em 100% (IC95%, 85,8–100) dos participantes no grupo de 3µg e em 95,7% (IC95%, 78,1–99,9) dos participantes no grupo de 6µg. Na fase 2, soroconversão foi observada em 90,7% (83,1–95,7%) dos participantes no grupo 1,5µg; 98% (92,8–99,8) no grupo de 3µg e 99% (94,5–100) no grupo de

6µg. Não houve respostas de anticorpos detectáveis nos grupos que receberam placebo (32).

A tabela 1, abaixo, resume os resultados de imunogenicidade dos estudos de fase I/II. Em adultos jovens, o esquema de rotina, com intervalo de 28 dias entre as duas doses, resultou em melhor resposta imunológica (maior soroconversão e títulos de anticorpos neutralizantes mais altos). Considerando a segurança, imunogenicidade e capacidade de produção, a dose de 3µg foi a escolhida para avaliação de eficácia em estudos de fase 3 (31).

Tabela 1. Taxa de soroconversão de anticorpos neutralizantes em adultos com ≥ 18 anos, 28 após a 2ª dose vacina da vacina inativada de COVID (CoronaVac)

Grupo do estudo	Esquema de emergência (0, 14 dias)			Esquema de rotina (0, 28 dias)		
	N	Taxa de soroconversão (%) (IC95%)	GMT (IC95%)	N	Taxa de soroconversão % (IC95%)	GMT (IC95%)
Adultos de 18 a 59 anos	118	92,37 (86,01-96,45)	27,6 (22,7-33,5)	117	97,44 (92,69-99,47)	44,1 (37,2-52,2)
Idosos ≥ 60 anos				98	97,96 (92,82-99,75)	42,2 (35,2-50,6)

Fonte: Bula Profissional da vacina (disponível em: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/bulas>)

Ensaio clínico de fase 3 com a vacina CoronaVac estão sendo realizados na China, Brasil, Indonésia, Turquia, Malásia, Filipinas e Chile (33). Os resultados desses estudos ainda não foram publicados em revistas científicas. Em março de 2021, foram divulgados, na imprensa leiga, os resultados de análise preliminar do estudo de fase 3 realizado na Turquia, que mostrou eficácia de 83,5% na prevenção de casos sintomáticos confirmados por PCR [<https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Sinovac-s-COVID-19-shot-is-83-effective-not-91-Turkey-says>]. A análise preliminar do estudo de fase 3 realizado na Indonésia (divulgados em janeiro de 2021) mostrou eficácia de 65,3% [<https://www.wsj.com/articles/indonesia-is-first-to-approve-sinovac-vaccine-outside-china-11610372933>].

No Brasil, o estudo de fase 3 incluiu 11.469 profissionais de saúde >18 anos, sendo que 5.738 participantes receberam a vacina e 5.731 receberam placebo. A análise preliminar envolveu 4.653 participantes no grupo vacinado, dos quais 186 com idade de 60 anos ou mais e 4.589 participantes no grupo placebo, dos quais 176 com 60 anos ou mais. A eficácia da vacina foi 50,39% (IC95%, 35,26 – 61,98%) na prevenção de casos sintomáticos de COVID-19 (Score ≥ 2 da classificação da OMS(10)e 77,96% [95% CI 49,15–90,44] na prevenção de casos

de COVID-19 que necessitam assistência de saúde (score ≥ 3 da OMS). Doença moderada (score 4 e 5) e grave (score 6) foram observadas apenas no grupo placebo (6 e 1 casos, respectivamente) (34). O número de casos de COVID-19 em indivíduos ≥ 60 anos de idade foi muito pequeno para qualquer conclusão sobre a eficácia nesta população: ocorreram 3 casos de COVID-19 no braço placebo e 2 casos no braço de indivíduos vacinados. [Fonte: Bula da vacina, Profissional, disponível em: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/bulas>].

A vacina adsorvida COVID-19 (inativada) mostrou-se segura nos grupos estudados. As reações adversas locais e sistêmicas observadas até 7 dias após o esquema completo de vacinação foram semelhantes nos grupos de adultos jovens (18-59 anos) e idosos (≥ 60 anos). As reações adversas locais e sistêmicas mais frequente foram dor leve a moderada no local da aplicação e cefaleia leve a moderada. Até o momento, não foi caracterizado nenhum caso de intensificação ou exacerbação da COVID-19 em decorrência da vacinação. Não foram observados eventos adversos graves (EAG) nas fases 1/2. Na fase 3 apenas um EAG foi relatado por um Centro de Pesquisa contudo, como não houve quebra de cegamento, a relação causal definitiva ainda não foi estabelecida (34).

Considerando as informações disponíveis até momento a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) mostrou ser bem tolerada e ter um perfil de segurança compatível com outras vacinas já em uso pela população. Não foi estabelecido o perfil de segurança da vacina em menores de 18 anos, gestantes e lactantes, imunossuprimidos, portadores de comorbidades graves, pessoas com história de reação alérgica grave ou anafilaxia à vacina ou componentes da vacina, e em etnias não incluídas nos estudos clínicos. Também não há dados sobre o uso concomitante com outras vacinas. Em estudo de neutralização in vitro, realizado pelo Instituto Butantan em parceria com a USP, soros de pessoas vacinadas com a vacina adsorvida COVID (inativada) da Sinovac/ Instituto Butantan foram capazes de neutralizar a variante P.1, o que sugere que a vacina pode conferir proteção para a variante, porém mais estudos são necessários

[<https://agencia.fapesp.br/estudo-preliminar-do-butantan-indica-que-coronavac-neutraliza-as-novas-variantes-do-sars-cov-2/35382/>].

2. JUSTIFICATIVA

Os dados de segurança dos ensaios clínicos são limitados para algumas faixas etárias, pessoas com comorbidades ou em uso de medicamentos, e para eventos adversos com longo período de incubação. As taxas de eventos adversos podem variar consideravelmente entre as populações e regiões devido às diferenças na frequência de doenças e na utilização de serviços de saúde. Pessoas imunocomprometidas podem apresentar menor resposta imune (menor soroconversão e títulos de anticorpos mais baixos) às vacinas e queda mais rápida dos anticorpos ao longo do tempo, em comparação à pessoas saudáveis da mesma faixa etária. Nenhuma das vacinas de COVID-19 licenciadas ou aprovadas para uso emergencial foi testada em pessoas imunocomprometidas por doença de base ou por uso de tratamento imunossupressor. Não há dados de segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) da Sinovac / instituto Butantan em pessoas imunocomprometidas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

1. Avaliar a segurança da vacina CoronaVac administrada em participantes imunocomprometidos
2. Avaliar a imunogenicidade da vacina CoronaVac administrada em participantes imunocomprometidos
3. Avaliar a exposição ao SARS-CoV-2 pré-vacinação em participantes imunocomprometidos

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Segurança

1. Avaliar a frequência de reações adversas solicitadas e não solicitadas até 7 dias após cada dose da vacina para cada grupo de participantes imunocomprometidos
2. Avaliar a frequência de Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE) em participantes que tenham recebido pelo menos uma dose de vacina durante todo o período de estudo, para cada grupo de participantes imunocomprometidos
3. Avaliar a ocorrência de doença por SARS-CoV-2 em participantes que tenham recebido pelo menos uma dose de vacina até um ano após a última dose de vacina recebida, para cada grupo de participantes imunocomprometidos
4. Caracterizar a doença por SARS-CoV-2 de acordo com o Score de Progressão clínica da OMS, para cada grupo de participantes imunocomprometidos

3.2.2. Imunogenicidade

1. Avaliar a resposta imune à vacinação 28 dias após cada dose da vacina, e seis e doze meses após a vacinação completa, para cada grupo de participantes imunocomprometidos

3.3. Objetivos Exploratórios

1. Avaliar a resposta imune à vacinação de acordo com a exposição prévia ao SARS-CoV-2 em participantes que tenham recebido pelo menos uma dose da vacina, para cada grupo de participantes imunocomprometidos

2. Avaliar a resposta imune celular pré-vacinação e 4 semanas após a vacinação completa com a CoronaVac em um subgrupo dos participantes, para cada grupo de imunocomprometidos
3. Caracterizar a linhagem do SARS-CoV-2 nos casos de COVID-19 entre os vacinados participantes do estudo

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico aberto, não randomizado, de fase IV.

4.2. VACINAÇÃO

Todos os participantes do estudo receberão a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) da Sinovac / Instituto Butantan, em esquema de duas doses com intervalo de 28 dias entre as doses, conforme recomendado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI). As vacinas serão fornecidas pelo Instituto Butantan.

Será respeitado intervalo de 14 dias da administração de outras vacinas. No caso de coincidência com o período da Campanha Nacional de Vacinação de Influenza 2021, será priorizada a administração da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e agendada a vacina de influenza respeitando o intervalo mínimo de 14 dias entre as vacinas, conforme recomendado pelo PNI (35).

4.3. PARTICIPANTES

Adultos de 18 a 59 anos, portadores de

1. Transplante de órgãos sólidos: rim, fígado, coração e pulmão
2. Doenças crônicas pré-transplante de órgãos sólidos: doença renal crônica dialítica e não dialítica e cirrose hepática
3. Transplante de células tronco-hematopoiéticas
4. Câncer em terapia ativa

5. Adultos com erro inato da imunidade: doenças com deficiência predominante de anticorpos
6. Doenças reumáticas imunomediadas
7. Pessoas saudáveis

4.3.1. Critérios de inclusão:

1. Transplantados de órgãos sólidos (rim, fígado, coração ou pulmão):
 - ter decorrido pelo menos três meses do transplante;
 - estar em uso de drogas imunossupressoras
2. Adultos com doença renal crônica (DRC), em diálise ou não:
 - Em lista de transplante
 - diagnóstico há pelo menos três meses;
 - taxa de filtração glomerular ≤ 44 ml/min (categorias G3b, G4 e G5 do KDIGO 2012 (36)).
3. Adultos com cirrose hepática em lista de transplante de fígado
4. Transplantados células tronco-hematopoiéticas (TCTH), no primeiro ano pós-transplante:
 - Transplante autólogo: a partir de 30 dias pós-transplante;
 - Transplante alogênico: com linfócitos totais ≥ 1.000 cels/mm³ e CD4 ≥ 250 cels/mm³;
5. Pacientes oncológicos
 - Tumores sólidos ou hematológicos,
 - Qualquer terapia oncológica, clínica ou cirúrgica, nos últimos seis meses, podendo estar em tratamento no momento da inclusão ao estudo
6. Adultos com erro inato da imunidade: com defeitos na produção de anticorpos, em particular, imunodeficiência comum variável (IDCV), agamaglobulinemias e Síndromes de Hiper-IGM (SHIGM)
7. Adultos com doenças reumáticas imunomediada: lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, artrite reumatoide ou artrite idiopática juvenil
8. Adultos saudáveis da mesma faixa etária (grupo comparador)

4.3.2. Critérios de exclusão:

1. Ter recebido qualquer vacina de COVID anteriormente;
2. História de alergia a qualquer componente da vacina;
3. Ter recebido qualquer outra vacina até 14 dias antes da inclusão no estudo;
4. Doença aguda ou febre no momento da inclusão;
5. Doença comportamental, cognitiva ou psiquiátrica que, na opinião dos investigadores afete a capacidade de entender e colaborar com as exigências do protocolo de pesquisa;
6. Dependência de álcool ou drogas;
7. Qualquer outra condição que a julgamento do investigador possa vir a prejudicar os procedimentos de estudo

4.3.2.1. Critérios de exclusão específicos por grupo:

1. Transplantados de órgãos sólidos:
 - Portadores de transplantes de mais de um órgão
 - Perda do órgão transplantado,
 - Câncer em atividade,
 - HIV/aids ou
 - Qualquer outra comorbidade associada a imunocomprometimento
2. Doença renal ou hepática crônica:
 - Câncer em atividade,
 - HIV/aids ou
 - Qualquer outra comorbidade associada a imunocomprometimento
3. Transplantados de células tronco-hematopoiéticos (TCTH)
 - Câncer em atividade,
 - HIV/aids
 - Doença do enxerto versus hospedeiro grau IV e ou refratária a corticoide
 - Qualquer outra comorbidade associada a imunocomprometimento
4. Pacientes oncológicos

- Uso de tratamento com imunobiológicos
 - Transplante de órgãos ou TCTH
 - HIV/aids ou
 - Qualquer outra comorbidade associada a imunocomprometimento
5. Erro inato da imunidade:
- Linfopenia acentuada com $CD4 < 200/mm^3$
6. Doença reumatológica imunomediada:
- Uso de ciclofosfamida ou pulsoterapia com metilprednisolona nos últimos 30 dias.
7. Pessoas saudáveis
- HIV/aids ou
 - Qualquer outra comorbidade associada a imunocomprometimento

4.3.3. Recrutamento

Os participantes transplantados serão recrutados nos ambulatórios dos Serviços de Transplantes renal, Transplante hepático, Transplante cardíaco, Transplante pulmonar e da Hematologia (TCTH) do HC-FMUSP. Os pacientes oncológicos serão recrutados no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Os participantes com erro inato da imunidade serão recrutados no Serviço de Imunologia Clínica da UNIFESP. Os participantes com doenças reumáticas imunomediadas serão recrutados no Serviço de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP. Os participantes no grupo comparador (adultos saudáveis) serão selecionados entre profissionais de saúde, pesquisadores, alunos e estagiários do complexo HC-FMUSP, e outros adultos saudáveis que forem considerados para vacinação pelo Programa Nacional de Imunizações e pela Divisão de Imunizações da Secretaria Municipal de Saúde do Município de São Paulo. Se não for possível completar o grupo, serão incluídos também contactantes próximos dos participantes e outros adultos saudáveis.

4.4. DESFECHOS DO ESTUDO

4.4.1. Desfechos primários:

4.4.1.1. Desfechos de Segurança:

- Frequência de reações adversas locais e sistêmicas, solicitadas e não solicitadas, até 7 dias após cada dose da vacina, para cada grupo de participantes
- Frequência de eventos adversos graves durante todo o período de estudo para cada grupo de participantes
- Frequência de eventos adversos de interesse especial (EAIE) durante todo o período de estudo para cada grupo de participantes

4.4.1.2. Desfechos de Imunogenicidade:

- Frequência de soroconversão 28 dias após cada dose de vacina, e seis e doze meses após a última dose da vacina para cada grupo de participantes. Soroconversão será definida pela presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 após a vacinação em participantes com ausência de anticorpos anti-SARS-CoV-2 antes da vacinação e/ou aumento de no mínimo 4 vezes nos títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em participantes com anticorpos anti-SARS-CoV-2 antes da vacinação.
- Média geométrica de títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 antes, 28 dias após cada dose de vacina, e seis e doze meses após a última dose da vacina para cada grupo de participantes

4.4.2 Desfechos secundários

4.4.2.1. Desfecho de Segurança

- Frequência de casos de COVID-19 confirmados virologicamente em participantes que tenham recebido pelo menos uma dose da vacina durante todo o período de estudo

4.4.2.2. Desfechos de Imunogenicidade

- Frequência de detecção de anticorpos contra SARS-CoV-2 antes, 28 dias após a primeira e a segunda dose da vacina, e seis e doze meses após a última dose da vacina

4.4.3. Desfechos exploratórios

- Frequência de soroconversão e média geométrica de anticorpos contra SARS-CoV-2 após a vacinação de acordo com a exposição prévia ao vírus em participantes que tenham recebido pelo menos uma dose da vacina, para cada grupo de participantes imunocomprometidos
- Resposta imune celular antes da vacinação e 4 semanas após vacinação completa em um subgrupo dos participantes, para cada grupo de imunocomprometidos
- Caracterização da linhagem do SARS-CoV-2 nos casos de COVID-19 entre os vacinados participantes do estudo

4.5. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

- 1- Após a checagem dos critérios de inclusão e exclusão, esclarecimento dos objetivos e procedimentos do estudo, e assinatura do TCLE será aplicado questionário sobre condições clínicas e medicamentos em uso e serão coletadas amostras de sangue (10 mL) para dosagem de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (Visita 1)
- 2- Os participantes receberão a primeira dose da vacina de COVID do Instituto Butantan até, no máximo, 15 dias após a inclusão ao estudo.

- 3- Os participantes receberão diário com orientação para o registro de eventos adversos nos primeiros 7 dias após a vacinação
- 4- Os prontuários hospitalares dos participantes serão consultados para complementar dados clínicos e laboratoriais (hemograma, creatinina, AST, ALT, GGT, bilirrubinas, colesterol, glicemia e do nível sanguíneo do tacrolimo ou do inibidor do mTOR, para os transplantados)
- 5- Quatro semanas após a primeira visita, os participantes deverão retornar para receber a segunda dose da vacina de COVID do Instituto Butantan (Visita 2). Os participantes deverão devolver o diário de eventos adversos, que será checado pelos pesquisadores, e será coletada nova amostra de sangue (10 mL) para dosagem de anticorpos anti-SARS-Cov2 antes da administração da 2ª dose. Os participantes receberão um segundo diário com orientação para o registro de eventos adversos nos primeiros 7 dias após a administração da segunda dose da vacina.
- 6- Quatro semanas após a segunda dose, os participantes deverão retornar para devolução do diário de eventos adversos pós-segunda dose e coleta de amostras de sangue (10mL) para dosagem de anticorpos anti-SARS-Cov2 (Visita 3)
- 7- Seis e 12 meses após a administração da segunda dose da vacina (respectivamente Mês 7 e Mês 13 do estudo), os participantes deverão retornar ao centro de pesquisa para coleta de amostras de sangue (10 mL) para dosagem de anticorpos anti-SARS-CoV2 (Visitas 4 e 5)
- 8- Os participantes serão monitorados quanto a eventuais eventos adversos e serão orientados a procurar o CRIE, o serviço de origem, ou serviço de emergência se apresentarem eventos adversos moderados / graves
- 9- Em caso de sinais / sintomas de COVID-19, os participantes serão orientados a comparecer ao serviço de origem onde serão avaliados clinicamente e encaminhados para coleta de swab de nasofaringe e orofaringe para PCR de COVID. Participantes incluídos no complexo HC-

FMUSP deverão ser encaminhados à Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP para a coleta do exame. Uma parte da amostra deverá ser separada e congelada para posterior caracterização por sequenciamento genético, caso seja positiva

10-Todos os participantes serão contatados por telefone, correio eletrônico ou mensagem de texto (SMS, WhatsApp), 10 a 15 dias após cada uma das duas doses da vacina para avaliação de eventos adversos locais e sistêmicos, e a cada 30 dias, durante todo o período do estudo para avaliar sintomas e/ou diagnóstico de COVID-19

11- Os prontuários médicos dos participantes serão revistos quanto ao registro de doença pelo SARS-CoV-2 durante o período do estudo

12- O tempo de seguimento dos participantes no estudo será de 13 meses a partir do momento de inclusão

Quadro 1. Procedimentos do estudo

Visita	V1	V1 + 10 (+5) dias	V2 (V1 + 28 dias)	V2 + 10 (+5) dias	V3 = V2 +28 (+7) dias	V4 = V2 + 6 meses (+ 15 dias)	V5 = V2 + 12 meses (+ 30 dias)
Mês do estudo	M0		M1		M2	M7	M13
Crítérios inclusão/exclusão	X						
TCLE	X						
Avaliação clínica	X		X				
Coleta sangue – Sorologia (10 mL)	X		X		X	X	X
Imunidade celular (15 participantes de cada grupo)	X		X				
Vacinação – dose	1 ^a		2 ^a				

Entrega diário	X		X				
Avaliação de eventos adversos		X	X	X	X	X	X
Devolução diário			X		X		

4.6. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA VACINA

Serão avaliados os eventos adversos locais e sistêmicos, solicitados e não solicitados, de todos os participantes do momento imediatamente após a vacinação até 7 dias após. Eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial (EAIE) serão avaliados após cada dose, em cada grupo de participantes, até um ano após a vacinação.

- Será solicitado que todos os participantes anotem detalhadamente, em um diário que será fornecido pelos pesquisadores, os sinais e sintomas que ocorrerem no período de 7 dias após cada dose da vacina. Será solicitado a todos os participantes que tragam o diário preenchido na visita seguinte para que qualquer informação adicional seja adequadamente adicionada ao e-CRF
- Será fornecido um termômetro para cada participante e será solicitado que anote a temperatura uma vez ao dia ou se tiver febre, registrando o resultado no diário do participante
- Todos os participantes serão contatados por telefone, correio eletrônico ou mensagem de texto (SMS, WhatsApp) entre o 10º e o 15º dias após a administração de cada uma das doses da vacina COVID e será aplicado questionário estruturado (ANEXO). O objetivo deste contato é reduzir a perda de informação sobre eventos adversos devido a perda/não devolução do diário de sintomas e monitorar qualquer sinal relacionado à segurança da vacina

Neste estudo, eventos adversos solicitados serão:

- Locais: dor, sensibilidade, edema, eritema, enduração e prurido

- Sistêmicos: febre, cefaleia, mal-estar, fadiga, mialgia, artralgia, calafrios náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, exantema cutâneo, prurido, tosse, reação alérgica

Será considerado evento adverso grave qualquer evento que: leve a hospitalização; ocasione risco de morte e exija intervenção clínica imediata para evitar o óbito; cause disfunção significativa e/ou incapacidade permanente; resulte em anomalia congênita; ocasione o óbito (37).

Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE) devem ser monitorados no caso de vacinas novas, avaliação clínica recente e aprovação emergencial, como no caso das vacinas de COVID19, que serão usadas em larga escala, logo após a realização de ensaios clínicos com pequeno número de voluntários e curto tempo de seguimento. Os seguintes eventos foram definidos como EAIE, pela OMS em parceria com a Brighton Collaboration (38):

- Doença potencializada (*Antibody-Enhancement-Disease*) associada à vacina
- Síndrome Inflamatória multissistêmica em crianças
- Síndrome Respiratória Aguda Grave
- Lesão cardiovascular aguda (microangiopatia, insuficiência cardíaca, miocardiopatia de estresse, coronariopatia, arritmia, miocardite)
- Distúrbio de coagulação (tromboembolismo e hemorragia)
- Insuficiência renal aguda
- Convulsão generalizada
- Síndrome de Guillain Barré
- Insuficiência hepática
- Anosmia e ageusia
- Eritema pérmio-like (manchas e placas de coloração eritematosa a arroxeadas)
- Vasculite cutânea isolada
- Eritema multiforme

- Anafilaxia
- Artrite asséptica aguda
- Meningoencefalite
- Encefalomielite disseminada aguda
- Trombocitopenia

Os eventos adversos solicitados e não solicitados serão avaliados pelos investigadores em relação a:

- Gravidade e intensidade
- Relação causal com a vacina
- Medidas tomadas
- Evolução do quadro

A classificação da intensidade dos eventos adversos solicitados e não solicitados será feita de acordo com o Quadro 2. O Quadro 3 mostra a classificação dos eventos adversos de acordo com a associação com a vacinação.

Quadro 2. Classificação dos eventos adversos locais e sistêmicos, conforme intensidade (adaptado de FDA, 2007) (39)

Eventos adversos locais				
	Leve (grau 1)	Moderado (grau 2)	Intenso (grau 3)	Com potencial de ameaça a vida (grau 4)
Dor	Não interfere na atividade diária	Uso repedido de analgésico não narcótico por >24 horas ou interfere pouco na atividade diária	Uso de analgésico narcótico ou impede a atividade diária	Visita ao pronto socorro ou hospitalização
Sensibilidade	Leve desconforto ao toque	Desconforto com movimentação	Desconforto significativo em repouso	Visita ao pronto socorro ou hospitalização
Eritema	2,5 a 5,0cm	5,1 a 10cm	>10cm	Necrose ou dermatite esfoliativa

Enduração / edema	2,5 a 5,0cm e não interfere nas atividades diárias	5,1 a 10m e interfere nas atividades diárias	>10cm ou impede atividades diárias	Necrose
Eventos adversos sistêmicos				
Febre	38,0 a 38,4°C	38,5 a 38,9°C	39,0 a 40,0°C	>40°C
Náuseas / vômitos	Não interfere nas atividades ou ≤ 2 episódios/24 horas	Alguma interferência nas atividades ou >2 episódios/24 horas	Impede atividades diárias e necessita de hidratação endovenosa	Visita ao pronto socorro ou hospitalização por hipotensão
Diarreia	2 a 3 evacuações ou <400g/24 horas	4 a 5 evacuações ou 400g a 800/24 horas	≥ 6 evacuações ou >800g/24 horas ou necessita de hidratação endovenosa	Visita ao pronto socorro ou hospitalização por hipotensão
Cefaleia	Não interfere com as atividades diárias	Uso repedido de analgésico não narcótico por >24 horas ou alguma interferência na atividade diária	Uso de analgésico narcótico ou impede a atividade diária	Visita ao pronto socorro ou hospitalização
Outros eventos adversos	Não interfere com as atividades diárias; causa desconforto leve, é bem tolerado e desaparece espontaneamente	Alguma interferência na atividade diária	Impede a atividade diária	Potencialmente fatal. Visita ao pronto socorro ou hospitalização

Quadro 3. Classificação da relação causal dos eventos adversos com o produto (40)

Relação causal razoável			Relação causal NÃO razoável	
Evento Adverso considerado como Reação Adversa			O Evento Adverso não pode ser considerado como Reação Adversa.	
Certa	Provável	Possível	Improvável	Não relacionado
Evento ou alteração (valor anormal) em exame laboratorial, com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção;	Evento clínico, incluindo alteração (valor anormal) de exame laboratorial, com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção;	Evento clínico, incluindo alteração (valor anormal) de exame laboratorial, com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção;	Evento clínico, incluindo alteração (valor anormal) de exame laboratorial, que devido ao momento da administração da intervenção faz uma relação improvável, mas não impossível;	Evento clínico, incluindo alteração (valor anormal) em exame laboratorial, que devido ao momento da administração da intervenção faz com que não exista uma relação;
Não pode ser explicado por doença concomitante ou outra intervenção ou medicamento;	Improvável que seja atribuído à uma doença concomitante ou à	Também pode ser explicado por doença concomitante ou outras	Outra doença ou outro medicamento fornecem uma explicação plausível	Outra doença ou outro medicamento fornecem uma explicação plausível

O evento é definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (i.e., desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido)	outra intervenção ou medicamento;	intervenções ou medicamentos;		
A resposta à interrupção ou retirada é plausível (farmacologicamente, patologicamente)	A resposta à interrupção ou retirada é clinicamente razoável	Falta de informação ou falta de clareza sobre a retirada ou interrupção do tratamento		
Informação sobre reexposição é necessária, a menos que a evidência no relatório seja convincente sem nova exposição	Reexposição não exigida			

Serão definidas como **Reações adversas pos-vacinação** os eventos advertos locais ou sistêmicos, solicitados ou não solicitados, e os eventos adversos de interesse especial que apresentarem relação causal certa, provável ou possível (Quadro 3).

4.6.1. Notificação de Eventos Adversos

Os eventos adversos (EA) acontecidos nos primeiros 7 dias após cada dose da vacina e aqueles acontecidos em qualquer momento que tenham relação causal razoável com o produto sob investigação deverão ser relatados ao Instituto Butantan através do formulário de relato de caso de evento adverso, em até sete dias corridos do seu conhecimento por algum membro da equipe do estudo. As atualizações sobre um evento adverso devem ser registradas assim que novas informações estiverem disponíveis até o seu desfecho (recuperado, em recuperação, recuperado com sequela, perda de seguimento, não recuperado ou morte).

Os Eventos Adversos de Interesse especial (EAIE) e os EA graves deverão

ser notificados ao Centro de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância do Instituto Butantan, à Secretaria Municipal de Saúde, à ANVISA e à CONEP (via Plataforma Brasil) em até 24 horas, a partir do momento de conhecimento do evento pela equipe do centro de pesquisa. A notificação inicial não deve ser prorrogada mesmo que as informações estejam incompletas. O relato de EA grave será preenchido preferencialmente através de formulário específico integrado no sistema de CRF, após avaliação por um médico do estudo. Na impossibilidade de acessar o CRF, a notificação deverá ser feita através de formulário específico enviado por correio eletrônico ou ligação telefônica e deverá ser registrada, assim que possível, no formulário integrado no sistema de CRF acima citado, referenciando data e hora de contato da primeira notificação acontecida por qualquer meio.

4.7. MÉTODOS LABORATORIAS

4.7.1. Detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2

Serão utilizados os seguintes testes:

- **Teste Elecsys® anti-SARS-CoV2**, da Roche Diagnóstica – imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA), qualitativo, que detecta anticorpos contra o nucleocápsideo do SARS-CoV2. O teste apresenta alta sensibilidade (99,5%) e especificidade (99,8%) para anticorpos anti-SARS-CoV2 (41)
- **Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S**, da Roche Diagnóstica – Imunoensaio de electroquimioluminescência (ECLIA), para determinação quantitativa de anticorpos (incluindo IgG) contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike (S) do SARS-CoV-2. Apresenta Sensibilidade de 98,8% e Especificidade de 99,9%. A quantificação dos anticorpos pode auxiliar no monitoramento longitudinal da dinâmica da resposta de anticorpos(42).
- **Teste Liaison® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG**, da DiaSorin Inc, Saluggia, Italia. O teste utiliza tecnologia de imunoensaio por quimioluminescência para a determinação quantitativa de anticorpos IgG contra as proteínas S1 e S2

do SARS-CoV2. O teste tem alta sensibilidade (97,6%), alta especificidade (99,8%) e alta concordância com o ensaio de neutralização por redução em placa (PRNT), o que sugere que ele identifique anticorpos neutralizantes. Não apresenta reações cruzadas com os demais coronavírus humanos circulantes no Brasil e no mundo (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 e HCoV-HKU) (43).

Para a obtenção de soro, as amostras de sangue (10 mL) serão coletadas em tubos com gel separador e ativador de coágulo. Após homogeneização, as amostras serão mantidas em temperatura ambiente até serem transportadas ao laboratório (o que será feito em até 3 horas, no máximo). No laboratório, a centrifugação dos tubos a 1008×g por 10 minutos resultará na separação do soro e do coágulo. O soro será então aliquotado em microtubos de 2,0 mL, que serão congelados. As amostras serão conservadas a -20°C, no Laboratório de Investigação Médica de Imunologia (LIM-48) até serem transportados para o Laboratório Estratégico de Diagnóstico Molecular / Sorologia, do Instituto Butantan, quando forem realizados os testes sorológicos (em um primeiro momento, as amostras de V1, V2 e V3, serão analisados conjuntamente após completar a coleta de sangue 28 dias após a segunda dose da vacina, posteriormente, as amostras de V4 e V5). As amostras ficarão armazenadas até a completa finalização do estudo.

4.7.2. Resposta imune celular específica para o SARS-CoV2:

Será avaliada em uma amostra de 15 participantes de cada grupo de participantes incluídos no complexo HC-FMUSP (transplantados de órgãos sólidos, TCTH, pacientes oncológicos e adultos saudáveis). Serão selecionados participantes estáveis, sem rejeição no último ano. Serão coletadas duas amostras de sangue (20-30 mL cada amostra), antes da vacinação (M0) e 28 dias após a administração da segunda dose da vacina (M2), para a avaliação de:

- Produção de IFN-gama e TNF por células TCD4 e TCD8 e marcadores de ativação CD38 e HLADR em resposta a estímulo com antígenos de SARS-CoV2

Para a avaliação da imunidade celular, as amostras de sangue (20-30 mL) serão coletadas em tubos com heparina. No Laboratório de Investigação Médica de Imunologia (LIM-48), será feita a separação das células mononucleares, por gradiente de densidade, com etapas de centrifugação e lavagem das células com solução salina fisiológica. Após a contagem das células e a determinação da viabilidade, as células serão colocadas em criotubos e armazenadas em botijões de nitrogênio líquido. Quando todas as coletas programadas forem concluídas, as amostras de células serão descongeladas e cultivadas em microplacas com o estímulo de componentes proteicos do vírus SARS-CoV-2. Após o tempo de incubação, essas células serão analisadas em citômetro de fluxo quanto à expressão de CD4 (linfócitos T auxiliares), CD8 (linfócitos T citotóxicos), CD38 (marcador de ativação), e das citocinas IFN-gama e TNF-alfa. As amostras ficarão armazenadas até a completa finalização do estudo.

4.7.3. Infraestrutura de pesquisa

A Faculdade de Medicina e o Hospital das Clínicas gerenciam, em conjunto, uma rede de 38 núcleos multiusuários, que colocam à disposição dos pesquisadores, equipamentos e técnicas de última geração (<http://www.premium.fm.usp.br>). A relação dos equipamentos multiusuários do Sistema FMUSP-HC Rede Premium e dos laboratórios é apresentada em anexo.

Os pesquisadores contam com um Centro de Armazenamento de Amostras Biológicas, com seis tanques de criogenia (à disposição para uso dos pesquisadores) e local adequado para receber até 110 freezers de ultrabaixa temperatura. No local, que dispõe de sistema de monitoramento de temperatura interna dos equipamentos, controle de acesso por biometria, câmera de monitoramento de acesso, quatro centrais de ar condicionado e gerador exclusivo, já estão instalados 60 freezers.

O Instituto de Medicina Tropical, onde está localizado o Laboratório de Investigação Médica de Imunologia (LIM-48), possui 7 freezers a -20°C e dois freezers a -80°C.

4.8. TAMANHO DA AMOSTRA

Não há dados sobre imunogenicidade e segurança da vacina de COVID inativada nesta população. Assim, o estudo terá uma amostra de conveniência. Serão incluídos 1.370 participantes, distribuídos da seguinte forma:

- 600 transplantados de órgãos sólidos, sendo: 300 transplantados de rim, 100 de fígado, 100 de coração e 100 de pulmão
- 100 portadores de doença renal crônica, dialítica e não dialítica
- 50 portadores de cirrose hepática pré-transplante de fígado
- 100 transplantados de células tronco-hematopoiéticas
- 300 pacientes oncológicos
- 100 pacientes com imunodeficiência comum variável
- 20 pacientes com doença reumatológica imunomediada
- 100 adultos saudáveis

4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados serão inseridos em banco de dados eletrônico.

4.9.1. Análise de segurança:

Será feita análise descritiva das reações adversas pós-vacinação, locais e sistêmicas, solicitadas e não solicitadas, para cada dose da vacina e grupo de participantes. EA graves e EAIE serão descritos para cada grupo de participante durante todo o período do estudo (13 meses). Os eventos serão listados, individualmente para cada participante, e resumidos de acordo com a frequência e intensidade, em tabelas e gráficos de acordo com dose da vacina e grupo de participantes. Os dados de segurança serão comparados com os resultados do grupo comparador (adultos saudáveis da mesma faixa etária).

4.9.2. Análise de imunogenicidade primária:

A resposta primária à vacinação será avaliada pela taxa (%) de participantes que apresentarem soroconversão e pelos títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos (e respectivos Intervalos de Confiança 95%) em coleta de sangue realizada 28 dias (± 7 dias) após cada uma das duas doses da vacina. Serão incluídos na análise todos os participantes que receberem a vacina e realizarem coleta de sangue dentro dos prazos estipulados pelo protocolo de pesquisa.

As taxas de soroconversão (%) e GMTs serão analisados para cada um dos grupos de participantes imunocomprometidos separadamente e serão comparados com os resultados do grupo de adultos saudáveis da mesma faixa etária.

4.9.3. Análise de persistência de Anticorpos

A persistência de anticorpos será avaliada pela proporção de participantes que apresentarem soropositividade e pelos títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos (e respectivos Intervalos de Confiança 95%) em coleta de sangue realizada aos 6 meses (± 15 dias) e 12 meses (± 30 dias) após a segunda dose da vacina. Serão analisados todos os participantes que receberem a vacina e realizarem coleta de sangue nos prazos estipulados pelo protocolo de pesquisa. Os resultados serão analisados para cada um dos grupos de participantes imunocomprometidos, separadamente: e serão comparados com os resultados do grupo de adultos saudáveis da mesma faixa etária.

5. QUESTÕES ÉTICAS

O projeto será encaminhado para aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e só será iniciado após aprovação ética e da ANVISA.

Os participantes só serão incluídos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em anexo.

A coleta e processamento de dados pessoais dos participantes se limitarão ao necessário para atender aos objetivos do estudo. Os dados serão coletados e processados com precauções para garantir a confidencialidade e o sigilo dos participantes. Todos os relatos do estudo conterão apenas dados agregados e não identificarão participantes individualmente.

As amostras biológicas coletadas serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste protocolo. A utilização das amostras em outras pesquisas deverá ser aprovada pela CAPPesq, e se for o caso, pela CONEP, e o participante deverá ser contatado novamente para autorizar o novo uso, através de assinatura de um novo TCLE.

6. ORÇAMENTO

Material de consumo:

- Testes sorológicos: serão fornecidos pelo Instituto Butantan
- Imunidade Celular: R\$144.500,00
- PCR COVID: R\$150.000,00
- Sequenciamento SARS-CoV: R\$ 29.250,00
- Material para coleta dos exames e outros: R\$ 80.287,00
- Material escritório: R\$ 14.481,50

Serviço de terceiros: Transporte de material biológico R\$ 3.200,00

- **Total:** **R\$ 421.718,50**

Orçamento detalhado em anexo.

7. FINANCIAMENTO

O Instituto Butantan será o responsável pelo fornecimento de 3.000 doses de vacina, e também pela realização dos testes sorológicos e do sequenciamento do SARS-CoV2 (Declaração do IB em anexo).

Para os demais custos do projeto, será solicitado suporte financeiro às agências de fomento.

8. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

	Abril - Maio 2021	Maio a Outubro 2021	Novembro 2021 a Junho 2022	Julho a Outubro 2022	Novembro 2022 a Junho 2023	Julho a Outubro 2023
Submissão do projeto à aprovação	X					
Inclusão dos participantes e vacinação		X				
Coleta de dados		X	X	X		
Construção do banco de dados		X	X	X		
Análise Laboratorial			X*		X**	
Análise estatística			X*		X**	
Preparação do artigo e envio para publicação				X*		X**

* Imunogenicidade primária (M0, M1, M2) e segurança (reações adversas pós-vacinação, eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial)

** Imunogenicidade/Persistência de anticorpos) e segurança (eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial em todo o período do estudo)

9. REFERÊNCIAS

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
3. Worobey M, Pekar J, Larsen BB, Nelson MI, Hill V, Joy JB, et al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. *Science*. 2020;370(6516):564-70.
4. de Souza WM, Buss LF, Candido DDS, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav*. 2020;4(8):856-65.
5. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020;369(6508):1255-60.
6. WHO - Press Conference - 05/mar/2021. 2021. 28/03/2021]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
7. Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):1018-9.
8. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60.
9. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.
10. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-e7.
11. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021.
12. MS/SVS. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL. Doença pelo Coronavírus COVID-19. N.49/2021 28/03/2021]; (49). Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/13/boletim_epidemiologico_covid_49_13fev21.pdf.
13. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):340-50.
14. Andersen KM, Mehta HB, Palamuttam N, Ford D, Garibaldi BT, Auwaerter PG, et al. Association Between Chronic Use of Immunosuppressive Drugs and Clinical Outcomes From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalization: A Retrospective Cohort Study in a Large US Health System. *Clin Infect Dis*. 2021.

15. Cabello A, Zamarro B, Nistal S, Victor V, Hernández J, Prieto-Pérez L, et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis.* 2021;102:310-5.
16. Lemos DRQ, D'Angelo SM, Farias LABG, Almeida MM, Gomes RG, Pinto GP, et al. Health system collapse 45 days after the detection of COVID-19 in Ceará, Northeast Brazil: a preliminary analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200354.
17. Rambaut A et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations 2020 28/mar/2021]. Available from: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
18. Tegally H et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *Medrxiv- pre print*2020.
19. Faria N. et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings 2021 28/03/2021]. Available from: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>.
20. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Jr CAP, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet* 2021. p. 452-5.
21. Agência FAPESP de Notícias. Variante P.1 já predomina entre os casos de COVID-19 em Araraquara. 04/03/2021[28/mar/2021]. Available from: <https://agencia.fapesp.br/variante-p1-ja-predomina-entre-os-casos-de-covid-19-de-araraquara/35325/>.
22. Naveca F et al. COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1. 28/mar/2021]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-275494/v1>.
23. de Souza WM. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination 28/mar/2021]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3793486.
24. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Zhu Q, et al. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2255-8.
25. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020;26(11):1691-3.
26. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol.* 2020;101(8):791-7.

27. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529).
28. Lin JT, Zhang JS, Su N, Xu JG, Wang N, Chen JT, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1107-13.
29. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1969-73.
30. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020;5(10):1185-91.
31. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-92.
32. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021.
33. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines[28/03/2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED. Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina adsorvida covid-19 (inativada) – Instituto Butantan. Processo: 25351.821027/2021-12. 2021 05/mar/2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/ppam-final-vacina-adsorvida-covid-19-inativada-butanatan.pdf>.
35. MS/SVS/DIVDT/CGPNI. Informe técnico. 23ª campanha nacional de vacinação contra influenza. 202128/03/2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/16/informe-tecnico-influenza-2021.pdf>.
36. Current Chronic Kidney Disease (CKD) Nomenclature Used by KDIGO. Transplantation. 2020;104(4S1 Suppl 1):S7.
37. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4. ed.2020. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf.
38. WHO. COVID19 Vaccines Safety Surveillance Guidelines. Monitoring

and Responding to Adverse Events of Special Interest (AESIS)2020 28/03/2021.
Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/covid-19-vaccines-safety-surveillance-manual/covid19vaccines_manual_aesi.pdf?sfvrsn=239020a2_11&download=true.

39. FDA. **Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.** 2007 [28/03/2021]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>.

40. WHO. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2013 [28/03/2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>.

41. Elecsys anti-SARS-CoV2 - Bula do produto28/03/2021. Available from: https://testecovid19.org/wp-content/uploads/2018/10/INSTRUCAO-DE-USO_Elecsys.pdf.

42. Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S [28/03/2021]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2-s.html>.

43. LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG [Available from: https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati/liaisonr_sars-cov-2_s1s2_igg_brochure.pdf.pdf].