



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
DOUTORADO EM IMUNOLOGIA
BÁSICA E APLICADA



MODELAGEM DE DADOS SECUNDÁRIOS E
DESENVOLVIMENTO DE PAINÉIS DE DADOS SOBRE
COVID-19: UMA ABORDAGEM COM FERRAMENTA DE
BUSINESS INTELLIGENCE

DAVID ARNAUD SOARES

MANAUS, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
DOUTORADO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

DAVID ARNAUD SOARES

**MODELAGEM DE DADOS SECUNDÁRIOS E
DESENVOLVIMENTO DE PAINÉIS DE DADOS SOBRE
COVID-19: UMA ABORDAGEM COM FERRAMENTA DE
*BUSINESS INTELLIGENCE***

Tese apresentada para Defesa no Programa de
Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada da
Universidade Federal do Amazonas

Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Boechat

MANAUS, 2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S676m	Soares, David Arnaud Modelagem de dados secundários e desenvolvimento de painéis de dados sobre COVID-19 : uma abordagem com ferramenta de Business Intelligence / David Arnaud Soares . 2022 102 f.: il. color; 31 cm. Orientador: Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas. 1. Epidemiologia. 2. Covid-19. 3. Informática Médica. 4. Saúde Pública. 5. Síndrome Respiratória Aguda Grave. I. Lopes, Antônio Luiz Ribeiro Boechat. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título
-------	--

DAVID ARNAUD SOARES

**MODELAGEM DE DADOS SECUNDÁRIOS E
DESENVOLVIMENTO DE PAINÉIS DE DADOS SOBRE
COVID-19: UMA ABORDAGEM COM FERRAMENTA DE
*BUSINESS INTELLIGENCE***

Tese apresentada para Defesa no Programa de
Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada da
Universidade Federal do Amazonas

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Machado de Siqueira
Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

Prof. Dr. Antônio Luiz Boechat
Universidade Federal do Amazonas / Instituto de Ciências Biológicas

Prof^a. Dr^a. Aya Sadahiro
Universidade Federal do Amazonas / Instituto de Ciências Biológicas

Prof^a. Dr^a. Roberta Lins Gonçalves
Universidade Federal do Amazonas / Faculdade de Ed. Física e Fisioterapia

Prof. Dr. Robson Luis Oliveira de Amorim
Universidade de São Paulo / Faculdade de Medicina da USP

A Luzia Arnaud da Rocha
Chagas (*in memoriam*),
minha querida prima-irmã,
que nos deixou pela Covid-19

AGRADECIMENTOS

A Força Superior que nos comanda por ter-me guiado até aqui.

A Mário (*in memoriam*) e Lacy, meus pais, que me ensinaram tudo que sei e a humildade necessária para o não saber.

A Cláudia, minha esposa, pelo incentivo constante, companheirismo, pelo carinho, pela abnegação e por seu amor inigualável.

A meus filhos: Guilherme, Allan, Luan, Mariana e David Filho, pela possibilidade de ser pai e de aprender todos os dias esse difícil ofício do viver.

A Antônio Luiz Boechat, meu orientador, pela oportunidade, pelo estímulo constante e pelo conhecimento dividido, sem o qual eu não teria alcançado meus objetivos.

A Edson e Ana, da secretaria do PPGIBA, pela dedicação ao programa e ajuda constante a nós alunos.

A Universidade do Amazonas, da qual sou funcionário com muito orgulho, pelo apoio recebido.

A Anfremon D'Amazonas e Ivanildes Fernandes, meus superiores no Hospital Universitário Getúlio Vargas, pelo apoio e sensibilidade.

Aos meus colegas do Instituto de Terapia Intensiva do Estado do Amazonas LTDA. – COOPATI, pelo convívio diário e pelo exemplo de luta pela vida.

A Daniel, Denise e Deyse (*in memoriam*), meus irmãos, que mesmo a distância me incentivaram (todos, inclusive você Deyse, da dimensão em que se encontra!).

“Se queres prever o futuro,
estuda o passado.”

Confúcio (551 a.C. - 479 a.C.)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Capa do Dashboard com informações de autoria, fontes de dados e atualização.	45
Figura 2 – Página inicial com Taxas de Incidência, Mortalidade, Letalidade, Total de Óbitos, Total de Casos, Letalidade Acumulada e Percentual de Casos e Óbitos por ano selecionado.	47
Figura 3 – Taxas de Incidência, Mortalidade e Letalidade por Semana Epidemiológica, Letalidade Acumulada, Percentual de Óbitos e Casos Acumulados proporcional a(s) região(ões) selecionadas.	48
Figura 4 - Taxas de Incidência, Mortalidade e Letalidade por Semana Epidemiológica, Letalidade Acumulada, Percentual de Óbitos e Casos Acumulados proporcional por Estados da(s) região(ões) selecionadas e números absolutos de Casos e Óbitos dessa mesma seleção.	49
Figura 5 – Gráficos dinâmicos com Taxas de Mortalidade Diária (a esquerda) e Taxas de Mortalidade Acumuladas (a direita) por milhão de habitantes por Semana Epidemiológica de 2021 por Estado.....	50
Figura 6 – Gráfico para comparação temporal da vacinação com Taxas Médias Diárias de Incidência e Mortalidade por Semana Epidemiológica. Mapas com percentual de vacinados e vacinados com 1ª dose. Visuais dinâmicos (dependendo da seleção realizada) com total de doses aplicadas, total de vacinados, percentual do total da população vacinada, total de vacinados com 1ª Dose e seu percentual em relação à população. Gráfico com percentual de vacinados em 1ª Dose, 2ª Dose, Dose Única e 3ª Dose por Estado e Região do Brasil por Semana Epidemiológica.....	51
Figura 7 – Gráficos com a curva de sobrevivência dos Imunizados e Não Imunizados, ajustada por Sexo, Comorbidades e Idade, ao longo do tempo em 2021 no Brasil. a) Trimestre 1; b) Trimestre 2, c) Trimestre 3 e d) Trimestre 4.	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Números absolutos e relativos dos laboratórios fabricantes das vacinas anti-Covi-19 levantados na base de SRAG no Brasil em 2021.	68
Tabela 2 – Análise descritiva das variáveis divididas entre imunizados (campo VACINA_COV = “Sim”) e não imunizados (VACINA_COV = “Não”). Valor de p para o teste X^2 indicando diferença significativa entre os grupos.	70
Tabela 3 – Hazard Ratio (HR) ajustada pela regressão de Cox, com respectivos intervalos de confiança e valores de p.....	74
Tabela 4 - Hazard Ratio (HR) ajustada pela regressão de Cox, com respectivos intervalos de confiança e valores de p. Dados estratificados por trimestre do ano de 2021.....	75
Tabela 5 - Regressão de Poisson dos pacientes com SRAG em relação ao desfecho (Óbito ou Cura). Correlação com o Sexo, Imunização, presença ou não de Comorbidades e ser Idoso ou não. IRR = Risco Relativo.....	77
Tabela 6 - Regressão de Poisson dos pacientes com SRAG em relação ao desfecho (Óbito ou Cura), correlação com o Sexo, Imunização, presença ou não de Comorbidades e ser Idoso ou não, estratificada por fabricante vacinal. IRR = Risco Relativo.	78
Tabela 7 - Regressão de Poisson da Imunização e interação Imunização#Idoso dos pacientes com SRAG em relação ao desfecho (Óbito ou Cura), já ajustados quanto ao Sexo e presença ou não de Comorbidades, extratificados por Fabricante da vacina e Trimestre de 2021. IRR = Risco Relativo.....	79

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução ao longo das Semanas Epidemiológicas de 2021 do número absoluto de casos notificados de SRAG por Covid-19 no Brasil como um todo. 73

Gráfico 2 – Curva de Sobrevivência ou Kaplan-Meier dos pacientes acometidos de SRAG por Covid-19 para imunizados e não imunizados, ajustada pelo sexo, idade e presença ou não de comorbidades, em 2021. 74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fluxograma mostrando o fluxo de filtragem de registros do arquivo original baixado em 26/02/2022, resultando num conjunto de dados final contendo 584.698 registros.

..... 65

Quadro 2 - Números absolutos e relativos dos laboratórios fabricantes das vacinas anti-Covid-19 levantados na base de SRAG no Brasil por trimestre do ano de 2021. a) Trimestre 1; b) Trimestre 2, c) Trimestre 3 e d) Trimestre 4. 69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ang II	Angiotensina II
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Células Apresentadoras de Antígeno
BI	<i>Business Intelligence</i> ou Inteligência de Negócios (em português)
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
Covid-19	Doença causada pelo SARS-CoV-2
CSS	<i>Cytokine Storm Syndrome</i> ou Síndrome de Tempestade de Citocinas
CSV	<i>Comma-Separated Values</i> (valores separados por vírgula, em português)
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos
DASHBOARD	Painel de Dados
DATASET	Conjunto de Dados
ECA2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio (ROS em inglês)
ETL	<i>Extract, Transform and Load</i> ou Extração, Transformação e Carregamento
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN	Interferon
IFNAR	Receptores para IFN tipo I
IFNLR	Receptores para IFN tipo III
IL	Interleucina
ISG	Genes Estimulados por Interferon
MAC	Complexo de Ataque à Membrana

MERS-CoV	Coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
NET	Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos
NK	Células Natural Killers
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Proteína C Reativa
PNI	Programa Nacional de Imunização
POWER BI	Ferramenta de BI da Microsoft
PPGIBA	Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada
RBD	Domínio de Ligação ao Receptor
RRP	Receptores de Reconhecimento de Padrões
S	Proteína Spike
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS em inglês)
SARS-CoV	Coronavírus causador da SARS
SARS-CoV-2	Coronavírus causador da Covid-19
SGBD	Gerenciador de Banco de Dados
SIVEP Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
TCU	Tribunal de Contas da União
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranase 2
TNFα	Fator de Necrose Tumoral
TOOLTIP	Dica de Ferramenta

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
SUMÁRIO.....	13
1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 O VÍRUS SARS-CoV-2 E A COVID-19	19
3.2 VACINAS E A COVID-19.....	26
3.3 A VIGILÂNCIA DA PANDEMIA NO BRASIL	28
CAPÍTULO 1	32
4 PAINEL DE MONITORAMENTO E VIGILÂNCIA DA COVID-19 NO BRASIL	32
RESUMO	32
4 COVID-19 MONITORING AND SURVEILLANCE DASHBOARD IN BRAZIL	33
ABSTRACT	33
4.1 INTRODUÇÃO	34
4.2 DADOS E MÉTODO	38
4.3 RESULTADOS (O SITE: DASHBOARD COVID-19 BRASIL)	44
4.4 DISCUSSÃO	54
4.5 CONCLUSÃO	58
CAPÍTULO 2	59
5 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO BRASIL EM 2021: EFEITOS DA IMUNIZAÇÃO PARA COVID-19 NA SOBREVIVÊNCIA E NA DENSIDADE DOS ÓBITOS.....	59
RESUMO	59
5 SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME IN BRAZIL IN 2021: EFFECTS OF IMMUNIZATION FOR COVID-19 ON SURVIVAL AND DEATH DENSITY.....	60

ABSTRACT	60
5.1 INTRODUÇÃO	61
5.2 METODOLOGIA	64
5.2.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES	64
5.2.2 DEFINIÇÕES E VARIÁVEIS	65
5.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	71
5.4 RESULTADOS.....	72
5.5 DISCUSSÃO	81
5.6 CONCLUSÃO	88
REFERÊNCIAS	89

1 INTRODUÇÃO

Ao final de 2019 a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na República Popular da China (OPAS - OMS, 2020). Tratava-se de doença provocada por nova cepa de coronavírus, antes não identificada entre humanos, depois denominado vírus SARS-CoV-2 (ZHOU, P. *et al.*, 2020).

Em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou que o surto do novo coronavírus constituía-se de uma Emergência de Saúde Pública Internacional, enquanto em 11 de março daquele mesmo ano caracterizou-a como Pandemia devido ao espriamento da doença, depois denominada Covid-19, por várias regiões do mundo (OPAS - OMS, 2020). No Brasil o primeiro caso havia sido confirmado em 26/02/2020 (SE/UNA-SUS, 2020), (CAVALCANTE *et al.*, 2020) e em março daquele ano já havia casos relatados em todos os estados da federação e no Distrito Federal, com contabilização, ao fim daquele mês, de 201 mortes provocadas pela doença no país (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

O vírus SARS-CoV-2 tem alto poder contagiante e mesmo diante de uma baixa letalidade, quando comparado a algumas cepas do vírus influenza ou a outras doenças causadas por coronavírus (FRIEDE, 2020), causa sobrecarga dos serviços de saúde, que não conseguem suprir a demanda de casos graves, que se tornam números absolutos muito altos em função da alta incidência da patologia (SHANKS, 2020). A letalidade se torna maior nas faixas etárias mais altas, onde outras comorbidades parecem influenciar os piores desfechos (SANTACROCE; CHARITOS; DEL PRETE, 2020).

Mesmo diante do cenário trágico pelo número de óbitos, numa primeira onda da pandemia que assolou o Brasil entre março e outubro de 2020, o Ministério da Saúde não disponibilizou uma plataforma com a divulgação consistente dos dados epidemiológicos da Covid-19, gerando inclusive a necessidade, por parte da mídia tradicional brasileira, da criação

de um Consórcio de Veículos de Imprensa (G1 *et al.*, 2020) para a captação e divulgação dos dados das Secretarias Estaduais de Saúde.

Há veículos da imprensa, que apresentam dados de incidência e mortalidade da doença também apenas com números absolutos, sem contextualizar historicamente esses números ao longo do tempo. Além disso, há sites de mídia digital, que confundem o usuário ao divulgar num mapa estático variações percentuais desses números absolutos na comparação de poucas semanas (PORTAL G1, 2021), com informações visuais em vermelho destacando percentuais positivos, muitas vezes anunciando aumentos de até 200% na mortalidade, quando uma análise mais acurada dos dados absolutos, mostram aumento de 1 para 3 mortes em duas semanas de evolução, ou de 2 para 6 óbitos em outra situação, por exemplo. Esse tipo de “desinformação” gerou temor e pânico na população leiga, em locais com baixos índices da doença, sem a contextualização e tratamento adequados daqueles dados.

Diante disso e visando a disponibilidade dos dados de incidência, mortalidade e letalidade da Covid-19 no Brasil, de forma mais intuitiva e interativa com os usuários, foi proposto o desenvolvimento de um site com essas informações, com dados (finalmente disponibilizados) captados do próprio site do Ministério da Saúde (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2021) e de fonte alternativa quanto as vacinas (COTA, 2021), na ausência de dados de vacinação consolidados no tempo por parte daquele ministério.

Além de apresentar as etapas desse desenvolvimento, com os dados históricos e atuais da pandemia de Covid-19 no Brasil, essa tese apresenta suas funcionalidades e possibilidade de interação dos usuários, sejam eles leigos interessados no acompanhamento da pandemia de Covid-19 no Brasil, sejam pesquisadores, epidemiologistas ou profissionais de saúde.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é a principal complicação da Covid-19, sendo a responsável pela maioria das internações e óbitos pela doença. Essa tese também apresenta dados oriundos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

(SIVEP Gripe), procurando analisar dentro do conjunto de dados do ano de 2021, o impacto da vacinação contra a Covid-19 no Brasil, na prevenção de óbitos da doença nesse contexto de gravidade.

2 OBJETIVOS

Desenvolver um site com informações interativas de incidência, mortalidade e letalidade da Covid-19 no Brasil, além do percentual de vacinados nas respectivas doses, com dados estratificados por regiões e estados. Os dados são captados do site do Ministério da Saúde e de fonte alternativa quanto as vacinas, na ausência de dados consolidados de vacinação por parte daquele ministério.

Estudar os registros do SIVEP Gripe de 2021, com filtro dos dados das Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SRAG) por Covid-19, analisando o impacto da imunização no Brasil, quanto ao óbito, nos pacientes já com evolução grave.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O VÍRUS SARS-CoV-2 E A COVID-19

A Covid-19 é uma patologia de origem infecciosa, causada pelo vírus SARS-CoV-2, da família viral Coronaviridae, e é um novo membro do gênero *Betacoronavirus*, que inclui os causadores da Síndrome Respiratória Aguda Grave por coronavírus (SARS-CoV) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), (CUI; LI; SHI, 2019). Trata-se de variante do vírus SARS-CoV, causador de zoonose entre morcegos, agora com potencial patogênico na espécie humana (LV *et al.*, 2020), (ZHOU, P. *et al.*, 2020).

Essa é a terceira epidemia causada por coronavírus nos últimos 20 anos, mas a primeira com proporções pandêmicas (LIU, Y. C.; KUO; SHIH, 2020), já que o SARS-CoV e o MERS-CoV tinham menor transmissibilidade e atingiram áreas geográficas restritas (KUMAR *et al.*, 2020). Estudos apontam que mutações gênicas na região de ligação do vírus com as células humanas (proteína Spike), seriam as responsáveis por essa maior capacidade transmissora do SARS-CoV-2 (SHEREEN *et al.*, 2020). Curiosamente o SARS-CoV-2 é o que tem menor letalidade entre os três vírus causadores de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), o que salvou a humanidade de uma catástrofe ainda maior (RABAAN *et al.*, 2020).

Apesar dessa maior capacidade de transmissão do agente causador da Covid-19, a maior parte dos indivíduos acometidos pela doença tem quadros leves com poucos sintomas, sendo exceção os casos graves, aparentemente ligado a fatores do próprio hospedeiro, como comorbidades associadas e uma resposta imunológica exacerbada frente ao ataque do vírus (KUMAR *et al.*, 2020), (RODRIGUEZ *et al.*, 2020). As principais comorbidades ligadas aos piores desfechos seriam a idade avançada, hipertensão, diabetes e algum tipo de doença cardiovascular (KWENANDAR *et al.*, 2020), (SOUZA; SIQUEIRA; GRASSIOLLI, 2020). A grande maioria dos pacientes infectados (80 a 85%) apresenta sintomas leves, incluindo febre,

tosse com escarro, dores de cabeça, mialgia ou fadiga, vômitos e diarreia, com achados laboratoriais de linfocitopenia e Proteína C Reativa (PCR) aumentada (ANDRADE *et al.*, 2020). Algumas das cepas até o momento descritas levavam a perda do paladar e do olfato, facilitando o diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias. Essa última característica tem sido perdida nas novas variantes em circulação, como a *Ômicron* (IACOBUCCI, 2021).

O principal ponto de ligação ou receptor do vírus nas células hospedeiras é a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2), onde se acopla a proteína Spike (S), permitindo que a clivagem da membrana celular por ação de enzimas proteolíticas ou proteases ocorra (GUIHOT *et al.*, 2020). O processo se dá em duas etapas: 1) Acoplamento do Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) presente na subunidade 1 da proteína S, expondo com isso o sítio de clivagem, permitindo a ação das proteases, principalmente a Serina Protease Transmembranase 2 (TMPRSS2) e a Furina (MURALIDAR *et al.*, 2020), (ZHOU, T. *et al.*, 2020); 2) Ativação da proteína S, agora com sua subunidade 2 preparada para a fusão à membrana celular da célula hospedeira, com a endocitose do vírus e invasão ao citoplasma, permitindo o uso do maquinário celular para sua reprodução (TAY *et al.*, 2020).

A primeira linha de defesa do organismo, frente a uma infecção pelo SARS-CoV-2, é associada a resposta da imunidade inata, sendo os Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP) parte desse sistema, reconhecendo Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMP), bem como Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMP), quando liberados por células infectadas. Os Toll-like receptor (TLR) são RRP que podem também estar expressos em compartimentos endossomais, possuindo papel importante no reconhecimento de padrões moleculares dos coronavírus após a entrada destes nas células do hospedeiro (BIRRA *et al.*, 2020), (AHMED-HASSAN *et al.*, 2020).

Esses TLR, após ativados, iniciam vias de sinalização que estimulam a liberação de citocinas e quimiocinas, que irão agir como agentes atrativos para células imunes como

macrófagos e células dendríticas, que migrarão para o sítio do ataque, combatendo a infecção. Os primeiros mediadores químicos liberados em infecções virais são o Interferon (IFN) tipo I e III, que exercem atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Os Receptores para IFN tipo I (IFNAR), estão presentes em diversas células nucleadas pelo organismo, permitindo ao IFN tipo I uma ação mais sistêmica no combate à infecção, com estímulo à produção de outras citocinas responsáveis, por exemplo, pela maior sobrevivência de neutrófilos, pelo aumento na ativação de células Natural Killers (NK) e pela ativação da imunidade adaptativa com a migração de linfócitos T (SCHREIBER, 2020). Já os receptores para IFN tipo III (IFNLR) estão restritos a áreas de mucosa, cabendo ao IFN do tipo III uma defesa local, sem gerar danos maiores aos tecidos de barreira (PORTELA SOUSA; BRITES, 2020).

Outras citocinas são liberadas, como a Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral (TNF α), Interleucina 1 β (IL-1 β) e Interleucina 8 (IL-8 ou CXCL-8 na nomenclatura atual), sendo responsáveis por desencadear o processo inflamatório, com dilatação dos vasos sanguíneos e aumento de sua permeabilidade, atraindo por quimiotaxia células do sistema imune inato e adaptativo, responsáveis pelo combate ao vírus no sítio inflamado (BIRRA *et al.*, 2020). A resposta imune frente ao combate aos patógenos é multifatorial e entra em ação também a Cascata do Sistema Complemento, com a formação dos Complexos de Ataque à Membrana (MAC) e a destruição das células infectadas (AHMED-HASSAN *et al.*, 2020).

Uma das etapas de ligação da resposta inata para a resposta adaptativa se dá por via dos receptores de IFN (IFNAR e IFNLR), que permitem que a via de sinalização JAK/STAT seja ativada, levando a fosforilação de STAT 1 e STAT 2 no citoplasma das células, sendo esses transportados ao núcleo celular e com isso aumentando a expressão de Genes Estimulados por Interferon (ISG) (PORTELA SOUSA; BRITES, 2020), (BORDALLO *et al.*, 2020). Esses genes aumentam a apresentação de Complexo Principal de Histocompatibilidade tipo 1 (MHC-

1) na superfície celular, exacerbando a ação de linfócitos TCD8⁺ e garantindo a apoptose das células infectadas (BORDALLO *et al.*, 2020).

Um dos mecanismos de evasão do SARS-CoV-2 é o bloqueio de vias de sinalização após o reconhecimento de PAMP do vírus por RRP das células atacadas, impedindo a fosforilação de fatores de transcrição de genes IFN (SCHREIBER, 2020). O retardo na liberação de IFN, bloqueando respostas da imunidade inata, parece ter relação com a Síndrome de Tempestade de Citocinas Relacionada ao COVID-19 (CSS ou *Cytokine Storm Syndrome*) e com o agravamento da doença, visto que permitiria ao vírus uma maior capacidade de replicação e distribuição pelo organismo hospedeiro, antes que o sistema imune estivesse plenamente ativo (GUIHOT *et al.*, 2020)(VANDERHEIDEN *et al.*, 2020).

As crianças são menos afetadas pelo Covid-19, sendo quase sempre assintomáticas, ou quando apresentam sintomas são leves e de curta duração. As linhas de defesa da imunidade inata parecem contribuir para uma melhor resposta do que entre adultos e principalmente idosos (JAFARZADEH *et al.*, 2021)(LI *et al.*, 2020), além da menor expressão de receptores ECA2, o que impediria uma maior distribuição do vírus pelo organismo e sua replicação (ANDRADE *et al.*, 2020).

Essas etapas iniciais de defesa são rapidamente substituídas por ações do sistema imune adaptativo, que assume a resposta do hospedeiro e por mecanismos intrínsecos promove a regulação negativa do sistema imune inato (ZHOU, T. *et al.*, 2020). Por fim, quando da eliminação do vírus, células regulatórias do sistema imunológico entram em ação para o processo de reparação tecidual na região inflamada (MURALIDAR *et al.*, 2020).

A presença do vírus SAR-CoV-2 nos alvéolos pulmonares, onde há alta concentração de Pneumócitos tipo 2, macrófagos teciduais ricos em receptores ECA2, leva a quadros pulmonares graves quando há uma exacerbação e desregulação da resposta imunológica (ZHOU, T. *et al.*, 2020).

Os neutrófilos têm ação importante nas infecções respiratórias, parecendo ter papel crucial na SRAG provocada pela Covid-19. Sendo célula da imunidade inata é linha de frente na chegada ao tecido pulmonar e para atingir os alvéolos produz uma proteína que quebra o colágeno, denominada MMP9. Nos casos crônicos, há estímulo à migração de neutrófilos pela produção de TNF α pelos macrófagos locais, criando um ambiente de retroalimentação da inflamação (TAY *et al.*, 2020),(MOLAEI *et al.*, 2021). A produção de Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos (NET) e de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO ou ROS em inglês), além da fagocitose, contribuem para a eliminação do vírus, mas quando liberadas por tempo prolongado e exacerbado, causam danos ao tecido alveolar de forma irreversível (ZHOU, T. *et al.*, 2020).

Um dos mecanismos de ativação das células da imunidade adaptativa é o reconhecimento do agente invasor pelas células epiteliais do trato respiratório, com a apresentação via MHC tipo 1 à linfócitos TCD8, os quais com sua ação citotóxica provocam a apoptose das células infectadas (CARVALHO *et al.*, 2020). Além disso, há piroptose de células epiteliais pela ação da Caspase 1, após ativação da proteína NLRP3 do Inflamassoma. Essa ativação parece se dar por dano lisossomal provocado pelo vírus e a liberação de conteúdo intracelular para o meio, que são reconhecidos como DAMP, contribuem para o dano à barreira do epitélio respiratório e a exacerbação da inflamação (BIRRA *et al.*, 2020),(AHMED-HASSAN *et al.*, 2020).

A ativação do Inflamassoma em células infectadas pelo SARS-CoV-2 leva a secreção de Interleucina 1 β (IL-1 β), que se liga ao receptor IL-1R. Essa ligação leva a ativação de vias de sinalização, como o Fator de Transcrição NF- κ B, levando a aumento na secreção de IL-6, principal citocina pró-inflamatória (SAYAH *et al.*, 2021)

Células Apresentadoras de Antígenos (APC), como células dendríticas e macrófagos, atraem linfócitos TCD4+ para o sítio inflamatório, por meio do MHC do tipo 2, com isso

havendo estímulo à ação dos linfócitos TCD8⁺ e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, com produção de anticorpos específicos (TAY *et al.*, 2020),(AZKUR *et al.*, 2020). Um receptor inibitório para a ação de linfócitos TCD8⁺ e células NK, denominado NKG2A, aparentemente se expressa mais em pacientes graves da doença, sugerindo exaustão funcional dessas células nessa população (MCKECHNIE; BLISH, 2020), o que possivelmente também ocorra com linfócitos T CD4⁺.

A linfocitopenia é marcador de agravamento do quadro da Covid-19 e foram identificadas 3 causas possíveis para esse achado nesse grupo de pacientes: 1) Dano causado pelo vírus diretamente à medula óssea dificultando a linfopoiese (AZKUR *et al.*, 2020); 2) Infecção direta de linfócitos T e B pelo vírus, com indução de apoptose e piroptose dessas células (AZKUR *et al.*, 2020); 3) Supressão da atividade de linfócitos induzida por outras células do sistema imune, na tentativa de “frear” um processo inflamatório já destrutivo (ZHOU, T. *et al.*, 2020).

A CSS é descrita nos pacientes que evoluem para SRAG na Covid-19. Nessas situações há liberação de grandes quantidades de IL-6 e IL-1, citocinas pró-inflamatórias, que direcionam a hematopoiese na direção da linhagem mieloide, o que em parte explica a linfocitose já descrita nesses pacientes. Uma outra ação dessas citocinas é inibir a ativação de linfócitos pelas células dendríticas, o que pode contribuir para a exaustão daquelas células (ZHOU, T. *et al.*, 2020).

A resposta humoral à patologia segue um padrão comum de produção de anticorpos, com os IgM antecedendo os IgG. Há controvérsias acerca do tempo de manutenção destes últimos na circulação, gerando dúvidas quanto a imunidade duradoura da doença após a infecção (LIU, A. *et al.*, 2020),(NI *et al.*, 2020). Em contrapartida, a presença de IgG circulante por mais tempo em casos graves, confirma a resposta exacerbada do sistema imunológico na fisiopatologia da SRAG na Covid-19 (SANTOS *et al.*, 2021). Casos assintomáticos tem frusta resposta de IgM, com pouca soroconversão para IgG, o que parece ter relação com uma melhor

resposta inata e pela produção de IgA nas superfícies mucosas expostas ao vírus (CERVIA *et al.*, 2021), com resolução da invasão viral em seu nascedouro. Anticorpos neutralizantes, específicos para as frações RBD, S1 e S2 da proteína S, foram identificados em soro de pacientes entre a 1ª e 2ª semana de evolução dos sintomas, aparentemente tendo suas concentrações diretamente relacionadas com o agravamento da doença (KO *et al.*, 2020)(WU; WANG; *et al.*, 2020).

A CSS é a resposta imunológica que leva aos quadros mais graves da doença, mormente aos quadros de SRAG. Essa resposta tem relação com a liberação de citocinas pró-inflamatórias em alta concentração, como o TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-18 e CXCL-10, essa última uma quimiocina (ZHAO; WEI; TAO, 2021),(RAGAB *et al.*, 2020). A IL-6 seria o principal biomarcador inflamatório (SAYAH *et al.*, 2021) e não à toa está sendo usado como alvo terapêutico em casos graves de COVID-19, no uso do Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal antagonista ao seu receptor (AZIZ *et al.*, 2021; STROHBEHN *et al.*, 2021).

A replicação do SARS-CoV-2 não se restringe ao tecido pulmonar, já que há expressão de mRNA para ACE2 em diversos tecidos além do pulmonar, como o trato gastrointestinal, os rins, os testículos e o coração, além do endotélio de veias e artérias, inclusive no cérebro. Com isso a infecção e a resposta inflamatória são sistêmicas e não apenas nos pulmões (DONG *et al.*, 2020).

Um dos mecanismos que explicaria a CSS seria a capacidade do SARS-CoV-2 de, ao infectar as células do hospedeiro, provocar uma regulação negativa na expressão de receptores ECA2 em sua superfície (HOJYO *et al.*, 2020). A redução expressiva desses receptores no organismo, levaria a um aumento nos níveis séricos de Angiotensina II (Ang II), levando a ligação dessa enzima com os receptores AT1R. Esse complexo Ang II/AT1R estimula as vias de sinalização celulares NF- κ B e JAK/STAT3 em células não imunes, como fibroblastos, células epiteliais e do endotélio vascular, ampliando a produção de citocinas inflamatórias,

incluindo a IL-6 (ABDIN *et al.*, 2020). Esse processo intensifica a inflamação pulmonar e a permeabilidade capilar, elementos fundamentais na fisiopatologia da SRAG na Covid-19 (BORDALLO *et al.*, 2020).

3.2 VACINAS E A COVID-19

As vacinas são instrumentos importantes para o combate às doenças infecciosas e foram desenvolvidas desde o final do século XVIII nos estudos pioneiros de Edward Jenner, no combate a varíola (LAROCCA; ELISA, 2000), (FERNANDES, 2010).

O químico francês Louis Pasteur, já ao fim do século XVIII e início do século XIX, foi outro nome de destaque na contribuição ao desenvolvimento das vacinas, com criação de novas técnicas de manipulação em laboratório, usando calor e química para atenuar organismos vivos ou inativá-los (BERCHE, 2012). Desde então muito se tem evoluído, sendo que as técnicas de engenharia genética descobertas no século XX, portanto dois séculos após aqueles trabalhos pioneiros, levaram a uma nova revolução no campo das vacinas, com soluções mais eficazes e econômicas na fabricação das mesmas (FRANCIS, 2018).

Vacinas contra o SARS-CoV-2 foram desenvolvidas em tempo recorde (LURIE *et al.*, 2020) e ao final de 2020 algumas dessas já estavam disponíveis comercialmente, mesmo que liberadas emergencialmente pelas agências reguladoras de saúde nos respectivos países.

No Brasil foram aprovadas quatro vacinas, nomeadas pelos seus respectivos fabricantes, sendo elas: Butantan/Sinovac, Pfizer/Biontech, Fiocruz/Astrazeneca e Janssen. Cada uma delas com técnicas diferentes de desenvolvimento e meio de ação específico.

A primeira vacina a ter aprovação pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) foi a vacina Butantan/Sinovac, ou CoronaVac como também é chamada, fruto de parceria entre o Instituto Butantan e a empresa chinesa Sinovac Life Sciences, essa última a desenvolvedora da vacina, fabricada no Brasil sob licenciamento por aquele primeiro instituto.

Trata-se de vacina desenvolvida com técnica de vírus inativado quimicamente, tendo sido usados o formaldeído e a beta-propiolactona para tal fim. Vacinas com essas características são mais fáceis de transportar, não exigindo tanto na temperatura de armazenamento, além de produzirem menos efeitos adversos, por ter o vírus morto (BUTANTAN, 2021b). Estudos conduzidos no Brasil, na fase 3 das pesquisas clínicas indicaram necessidade de duas doses com intervalo de 14 dias entre elas, porém estudos de imunogenicidade indicam uma melhor resposta imunológica da vacina com intervalo de 28 dias (BUTANTAN, 2021a).

A vacina da Pfizer e BioNTech foi desenvolvida por esses laboratórios parceiros, o primeiro americano e o último alemão, sendo a segunda aprovada emergencialmente no Brasil. Utiliza nanotecnologia, sendo composta por uma nanopartícula lipídica que carrega um nucleosídeo com o mRNA viral modificado que codifica a proteína S. Esse mRNA não replicante foi modificado com mutação em dois aminoácidos, substituídos pela prolina, numa conformação antígenoicamente preferida. O transporte da Pfizer/Biontech é o mais complexo dentre as quatro vacinas usadas no Brasil, devendo ser realizado com refrigeração a -70°C , podendo após descongelada ser armazenada a -8°C com gelo seco por no máximo 30 dias (PADDA; PARMAR, 2021). A vacina deve ser aplicada em duas doses com intervalo de 21 dias entre elas (PFIZER, 2021).

A terceira vacina aprovada para uso no Brasil foi a da Fiocruz/Astrazeneca, desenvolvida pela Universidade Oxford e o laboratório AstraZeneca, com parceria para fabricação no Brasil pela FIOCRUZ (VOYSEY *et al.*, 2021). Trata-se de vacina composta por Adenovírus recombinante de chimpanzé, sem capacidade reprodutiva, que carrega a glicoproteína S do SARS-CoV-2. Após estudos de fase 1, concluiu-se pela necessidade de duas doses com intervalo de 28 dias entre elas, porém quanto a imunogenicidade os melhores resultados alcançados, nos estudos de fase 3, foram com intervalos de 12 semanas entre as doses (ANVISA, 2021).

A última das quatro aprovada pela ANVISA foi a vacina da Janssen, que foi desenvolvida pela empresa Johnson & Johnson e usa técnica com características semelhantes as utilizadas na vacina Fiocruz/Oxford/Astrazeneca. Um adenovírus modificado geneticamente é utilizado como “meio de transporte” para a sequência gênica da proteína S do SARS-CoV-2 (SADOFF *et al.*, 2021). É recomendada em dose única pela bula do fabricante (ANVISA, 2021b).

O Brasil é dos poucos países no mundo que utiliza quatro vacinas diferentes na sua estratégia de enfrentamento da pandemia de Covid-19. Conhecer os benefícios populacionais dessa estratégia é de salutar importância, visto que em termos teóricos, o desenvolvimento de respostas imunológicas diferentes nos indivíduos permitiria uma barreira à transmissão de cepas eventualmente resistentes a uma vacina específica e não a outra.

3.3 A VIGILÂNCIA DA PANDEMIA NO BRASIL

Ações de Vigilância em Saúde são regulamentadas no país pela Lei Orgânica da Saúde, de 19/09/1990, e são ferramentas fundamentais para o acompanhamento de doenças e auxiliar na tomada de decisões em Saúde Pública (BRASIL, 1990). Houve demora, porém, naquele primeiro momento da pandemia em território nacional, para a centralização e divulgação, por parte do Ministério da Saúde, dos dados epidemiológicos da doença gerados nas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde. Essa foi, entre outras razões, o motivo para governadores e prefeitos em todo o Brasil, tomarem medidas restritivas à circulação de pessoas e a atividades comerciais e industriais (no intuito de diminuir a circulação do vírus), em uníssono, sem considerar a dinâmica da pandemia em cada região e estado do país.

Uma primeira onda de Covid-19 atingiu o país a partir de março de 2020, com manutenção de níveis elevados de mortalidade entre maio e agosto daquele ano, ainda que a dificuldade na obtenção de testes diagnósticos tenha atrasado as notificações dos casos, gerando

a falsa impressão inicial de letalidade muito maior em nosso país que em outras regiões do globo.

Essas taxas elevadas de mortalidade refletiam a alta concentração hospitalar de casos graves, com evolução para SRAG, o que gerou sérias dificuldades em várias regiões e estados na alocação de recursos humanos e insumos hospitalares, além da falta de vagas em UTI, unidades essas até mesmo inexistentes em boa parte dos municípios do território nacional.

Veio uma segunda onda da doença, que atingiu o Brasil como um todo em março/abril de 2021, sem antes ter provocado uma verdadeira catástrofe na Região Amazônica (janeiro/2021), mormente no Amazonas e especificamente em sua capital, Manaus, onde houve esgotamento da capacidade de suprir a demanda por leitos nas UTIs existentes, culminando com a falta de insumos básicos como o oxigênio (FIOCRUZ, 2021). Um monitoramento adequado dos dados de incidência, mortalidade e letalidade da doença, talvez tivesse alertado as autoridades locais e nacionais do perigo que já se avizinhava, em algumas regiões do país, de uma segunda onda, ainda mais intensa e grave que a primeira.

Algumas iniciativas de divulgação alternativa aos dados de Covid-19 do Ministério da Saúde, como os sites da FIOCRUZ e do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), minimizavam a falta de informações consistentes sobre a pandemia por parte do governo central, mas enquanto o primeiro site detalhava as informações em boletins para impressão (formato PDF), não permitindo interação e filtragens dos dados pelo usuário; o segundo insistia na apresentação de dados absolutos, com óbvia maior concentração de casos e óbitos nas áreas mais populosas do país (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2021),(DASILVA; PEREZ, 2016),(CONASS, 2021). Mesmo ao apresentar indicadores relativizados pela população, esse último site apenas os demonstrava temporalmente no que concerne a incidência e mortalidade acumuladas, o que isoladamente não permitia uma adequada interpretação desses dados.

Há algumas iniciativas na distribuição de dados consolidados oriundos das Secretarias Estaduais de Saúde, por parte de organizações ou indivíduos (GISCARD, 2020), (COTA, 2020a), suprimindo inclusive a falta desse conjunto de informações sobre as vacinas, por parte do Ministério da Saúde. Esses sites focam na disponibilidade dos “*dataset*” ou conjunto de dados, do que na apresentação deles. Em geral, quando os divulgam, o fazem em tabelas, com excesso visual de números, dificultando a interpretação por parte de usuários leigos e mesmo por epidemiologistas ou profissionais de saúde.

Portanto, justificou-se a estruturação de um *dashboard* ou painel de dados da Covid-19 no Brasil, com dados interativos, permitindo filtros dos dados por ano, por região e por estado, visando ampliar a capacidade do usuário para analisar a situação epidemiológica da doença no Brasil. Os dados são atualizados semanalmente, com o fechamento da semana epidemiológica em todos os sábados.

A ideia original foi permitir que a população em geral e profissionais de saúde, esses últimos tão impactados pela pandemia e pressionados pela possibilidade de novas ondas, tivessem uma fonte confiável de informações quanto ao contexto histórico da evolução da pandemia de Covid-19 no Brasil, em suas Regiões e Estados.

Os dados acima mencionados permitem a vigilância da incidência, mortalidade e letalidade da Covid-19 no Brasil, mas não analisam especificamente os casos mais graves, como os que evoluem para SRAG, sendo essa a principal causa de morte pela doença no Brasil e no mundo.

Os registros no SIVEP Gripe monitoram os casos de SRAG pela Covid-19 e outras doenças virais no Brasil. São dados públicos, disponibilizados pelo Ministério da Saúde, em <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022> e permitem o acompanhamento e análise de um conjunto amplo de informações acerca desses casos mais graves da doença no Brasil.

A partir do estudo dessa base de dados foi desenvolvido um trabalho onde foi possível analisar o impacto da vacinação no Brasil, no que tange a mortalidade em casos já graves da Covid-19. Trata-se estudo observacional, com uma análise de coorte retrospectiva.

Esse último trabalho foi desenhado em duas etapas, sendo a primeira uma análise de sobrevida entre os imunizados e não imunizados por quaisquer das vacinas para Covid-19, analisando o conjunto de todos os dados do ano de 2021. Uma subanálise trimestral foi realizada, na busca de mudanças temporais quanto a proteção vacinal da população brasileira.

A segunda etapa do estudo buscou a densidade de óbitos entre os imunizados e não imunizados, calculando o IRR (Risco Relativo) da morte em relação à cura da SRAG, também numa análise global com todos os dados e uma segunda análise tendo o trimestre do ano de 2021 como granularidade temporal. Nessa última fase do estudo foram estudadas as diferenças entre as vacinas utilizadas no Programa Nacional de Imunização (PNI).

CAPÍTULO 1

4 PAINEL DE MONITORAMENTO E VIGILÂNCIA DA COVID-19 NO BRASIL

David Arnaud Soares; Maria Jacirema F. Gonçalves; Antônio Luiz R. Boechat

RESUMO

Com a emergência da pandemia de Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, o Brasil foi um dos países mais afetados, com altas taxas de mortalidade e letalidade, quando comparado a outros países de grande população. Informações acerca da possibilidade de novas ondas da doença, com sobrecarga de serviços de saúde, são cruciais, não só para a população, mas para as autoridades responsáveis pela preparação desses serviços, sendo mandatório acompanhar os indicadores da doença. O objetivo desse artigo é descrever a apresentação de um site interativo com o panorama da COVID-19 no Brasil, localizado no endereço do Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA) em <https://ppgiba.ufam.edu.br>, ou no link direto <https://bit.ly/2Xj7oy5>. É um painel de dados ou dashboard que permite o acompanhamento de indicadores de letalidade, mortalidade e incidência em qualquer período da pandemia por região e estados do país, assim como a evolução da vacinação. Esses dados são atualizados periodicamente com o fechamento da semana epidemiológica no sábado, sendo possível o acompanhamento do cenário histórico da doença e vacinação no Brasil, de uma forma intuitiva e dinâmica.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia, SARS-CoV-2, COVID-19, Informática Médica, Modelagem de Dados.

4 COVID-19 MONITORING AND SURVEILLANCE DASHBOARD IN BRAZIL

David Arnaud Soares; Maria Jacirema F. Gonçalves; Antônio Luiz R. Boechat

ABSTRACT

With the emergence of the Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, Brazil was one of the most affected countries, with high mortality and lethality rates, when compared to other countries with large populations. Information about the possibility of new waves of the disease, with an overload of health services, is crucial, not only for the population, but for the authorities responsible for preparing these services, being mandatory to monitor the disease indicators. The purpose of this article is to describe the presentation of an interactive website with the panorama of COVID-19 in Brazil, located on the website of the Graduate Program in Basic and Applied Immunology (PPGIBA) in <https://ppgiba.ufam.edu.br>, or on the direct link <https://bit.ly/2Xj7oy5>. It is a data panel or dashboard that allows the monitoring of indicators of lethality, mortality and incidence in any period of the pandemic by region and states of the country, as well as the evolution of vaccination. These data are periodically updated with the closing of the epidemiological week on Saturday, making it possible to follow the historical scenario of the disease and vaccination in Brazil, in an intuitive and dynamic way.

KEYWORDS: Epidemiology, SARS-CoV-2, Covid-19, Medical Informatics, Data Management.

4.1 INTRODUÇÃO

Ao final de 2019 a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China (OPAS - OMS, 2020). Tratava-se de doença provocada por nova cepa de coronavírus, antes não identificada entre humanos, depois denominado vírus SARS-CoV-2 (ZHOU, P. *et al.*, 2020).

Em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou que o surto do novo coronavírus constituía-se de uma Emergência de Saúde Pública Internacional, enquanto em 11 de março daquele mesmo ano caracterizou-a como pandemia devido ao espreado da doença, depois denominada Covid-19, por várias regiões do mundo (OPAS - OMS, 2020). No Brasil o primeiro caso havia sido confirmado em 26/02/2020 (SE/UNA-SUS, 2020), (CAVALCANTE *et al.*, 2020) e em março daquele ano já havia casos relatados em todos os estados da federação e no Distrito Federal, com contabilização, ao fim daquele mês, de 201 mortes provocadas pela doença no país (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

O vírus SARS-CoV-2 tem alto poder contagiante e ainda que de baixa letalidade, quando comparado ao vírus Influenza ou a outras doenças causadas por coronavírus (FRIEDE, 2020), causa sobrecarga dos serviços de saúde, que não conseguem suprir a demanda de casos graves, que se tornam números absolutos muito altos em função da alta incidência da patologia (SHANKS, 2020). A letalidade se torna maior nas faixas etárias mais altas, onde outras comorbidades influenciam piores desfechos (SANTACROCE; CHARITOS; DEL PRETE, 2020).

Ações de Vigilância em Saúde são regulamentadas no país pela Lei Orgânica da Saúde, de 19/09/1990, e são ferramentas fundamentais para o acompanhamento de doenças e auxiliar na tomada de decisões em Saúde Pública (BRASIL, 1990). Houve demora, porém, naquele primeiro momento da pandemia em território nacional, para a centralização e divulgação, por parte do Ministério da Saúde, dos dados epidemiológicos da doença gerados nas Secretarias

Municipais e Estaduais de Saúde. Essa foi, entre outras razões, o motivo para governadores e prefeitos em todo o Brasil, tomarem medidas restritivas à circulação de pessoas e a atividades comerciais e industriais (no intuito de diminuir a circulação do vírus), em uníssono, sem considerar a dinâmica da pandemia em cada região e estado do país.

Mesmo diante do caos em relação ao número de óbitos numa primeira onda que assolou o Brasil entre março e outubro de 2020, o Ministério da Saúde não disponibilizou uma plataforma para divulgação consistente dos dados epidemiológicos da Covid-19, gerando inclusive a necessidade, por parte da mídia tradicional brasileira, da criação de um Consórcio de Veículos de Imprensa (G1 *et al.*, 2020) para a captação e divulgação dos dados das Secretarias Estaduais de Saúde.

Veio uma segunda onda da doença, que atingiu o Brasil como um todo em março/abril de 2021, sem antes ter provocado uma verdadeira catástrofe na região amazônica (janeiro/2021), mormente no Amazonas e especificamente em sua capital, Manaus, onde houve esgotamento da capacidade de suprir a demanda de leitos de UTI, culminando com a falta de insumos básicos como o oxigênio (FIOCRUZ, 2021). Um monitoramento adequado dos dados de incidência, mortalidade e letalidade da doença, talvez tivesse alertado as autoridades locais e nacionais do perigo que já se avizinhava, em algumas regiões do país, de uma segunda onda, ainda mais intensa e grave que a primeira.

Algumas iniciativas de divulgação alternativa aos dados de Covid-19 do Ministério da Saúde, como os sites da FIOCRUZ e do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), minimizam a falta de informações consistentes sobre a pandemia, mas enquanto o primeiro detalha as informações em boletins para impressão (formato PDF), não permitindo interação e filtrações dos dados pelo usuário; o segundo insiste na apresentação de dados absolutos, com óbvia maior concentração de casos e óbitos nas áreas mais populosas do país (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2021);(DASILVA; PEREZ, 2016);(CONASS,

2021). Mesmo ao apresentar indicadores relativizados pela população, esse último site os demonstra temporalmente apenas com dados acumulados, o que isoladamente não permite uma adequada interpretação da incidência e mortalidade da doença.

Há veículos da imprensa, que apresentam dados epidemiológicos da doença também apenas com números absolutos, sem contextualizar historicamente esses números ao longo do tempo. Além disso, há sites de mídia digital, que confundem o usuário ao divulgar num mapa estático variações percentuais desses números absolutos na comparação de poucas semanas (PORTAL G1, 2021), com informações visuais em vermelho destacando percentuais positivos, muitas vezes anunciando aumentos de até 200% na mortalidade, quando uma análise mais acurada dos dados absolutos, mostram aumento de 1 para 3 mortes em 2 semanas de evolução, ou de 2 para 6 óbitos em outra situação, por exemplo. Esse tipo de “desinformação” gera temor e pânico na população leiga, em locais com baixos índices de Covid-19, sem a contextualização e tratamento adequados daqueles dados.

Há algumas iniciativas na distribuição de dados consolidados oriundos das Secretarias Estaduais de Saúde, por parte de organizações ou indivíduos (GISCARD, 2020): (COTA, 2020a), suprimindo inclusive a falta desse conjunto de informações sobre as vacinas, por parte do Ministério da Saúde. Esses sites focam mais na disponibilidade dos “*datasets*” ou conjunto de dados, do que na apresentação deles. Em geral, quando os divulgam, o fazem em tabelas, com excesso visual de números, dificultando a interpretação por parte de usuários leigos e mesmo por epidemiologistas ou profissionais de saúde (GISCARD, 2020).

Diante do exposto acima e visando a disponibilidade dos dados de incidência, mortalidade e letalidade da Covid-19 no Brasil, de forma mais intuitiva e interativa com os usuários, optamos por desenvolver um site com essas informações, com dados captados do próprio site do Ministério da Saúde (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2021) e de

fonte alternativa quanto as vacinas (COTA, 2021), na ausência de dados consolidados de vacinação em nível central.

Portanto, este artigo objetiva descrever a estruturação de um dashboard ou painel de dados da Covid-19 no Brasil, com dados interativos, permitindo filtros dos dados por ano, por região e por estado, visando ampliar a capacidade do usuário para analisar a situação epidemiológica da doença no Brasil. Os dados são atualizados semanalmente, no sábado, com o fechamento da semana epidemiológica.

Mais do que apresentar as etapas desse desenvolvimento, esse artigo apresenta suas funcionalidades e possibilidade de interação dos usuários, sejam eles leigos interessados no acompanhamento da pandemia de Covid-19 no Brasil, sejam pesquisadores, epidemiologistas ou profissionais de saúde.

4.2 DADOS E MÉTODO

O Ministério da Saúde disponibiliza no site Coronavírus Brasil um conjunto de arquivos, sob a denominação inicial na tela de: Arquivo CSV (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2021). Trata-se, em verdade, de um número variável de arquivos em formato texto, dependendo do período transcorrido da pandemia.

No dia 30/10/2021 esses dados, acima referidos, eram divididos em quatro arquivos contendo cada dois deles informações do ano de 2020 e 2021, divididos em parte 1 e parte 2. A primeira parte contendo dados até 31/06 do respectivo ano e a segunda parte com dados a partir de 01/07 de cada ano.

Numa primeira etapa do método esses arquivos foram unidos usando-se um Gerenciador de Banco de Dados (SGBD), o Microsoft Access®, com a criação de tabela única, com as respectivas linhas e colunas, após descompactação e importação dos arquivos originais.

De um conjunto de milhões de registros, contendo campos de dados de Casos Novos, Óbitos Novos, Casos Acumulados e Óbitos Acumulados da doença, por Município, foram extraídos os dados agrupados por Estado. Aqueles quatro campos de dados anteriormente citados e outros três campos (Região, Data e Semana Epidemiológica), foram consolidados em uma tabela local.

O campo denominado Semana Epidemiológica, segue consenso internacional, e trata-se da divisão dos 365 dias do ano em 52 ou 53 períodos padronizados de sete dias, sempre iniciando no domingo e acabando no sábado (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b). Para o ano de 2020 a primeira semana continuou-se de 29/12/2019 (domingo) até 04/01/2020 (sábado). No ano de 2021 a primeira semana iniciou-se em 03/01/2021, primeiro domingo do ano.

Dessa nova tabela de dados, com informações consolidadas por Estado, algumas modelagens foram necessárias e correções foram realizadas, evitando eventuais distorções que poderiam ocorrer na interpretação deles. São elas:

- Criação de campo calculado com a informação do Ano relativo a cada data;
- inclusão das datas de 01/01/2021 e 02/01/2021, da Semana Epidemiológica 53, no ano 2020, fechando os sete dias daquela semana em um único período de análise;
- criação do campo contendo a População de cada estado, utilizando-se dados projetados pelo IBGE para os anos de 2020 e 2021, permitindo a substituição do campo `populacaoTCU2019`, contido nos arquivos do MS;
- agrupamento dos dados por Região, Estado, Ano e Semana Epidemiológica, somando-se os registros dos campos Casos Novos e Óbitos Novos, utilizando-se o registro com valor máximo naquela semana para os campos Casos Acumulados e Óbitos Acumulados, além do primeiro valor para a População, agora respectiva para cada ano agrupado;
- criação dos campos calculados para a Taxa Média Diária de Óbitos/1.000.000 de habitantes ($(([\text{Óbitos Novos}]/7)/[\text{População}]/1.000.000))$, Taxa Média Diária de Casos/1.000.000 de habitantes ($(([\text{Casos Novos}]/7)/[\text{População}]/1.000.000))$, Óbitos Acumulados/1.000.000 de habitantes ($([\text{Óbitos Acumulados}]/[\text{População}]/1.000.000))$ e Casos Acumulados/1.000.000 de habitantes ($([\text{Casos Acumulados}]/[\text{População}]/1.000.000))$, além da relação Óbitos/Casos, refletindo a Letalidade da doença por Semana Epidemiológica e Óbitos Acumulados/Casos Acumulados refletindo a Letalidade Acumulada por Covid-19 ao longo de toda a pandemia.

Quanto às vacinas, diante da inexistência de informações consolidadas por parte do Ministério da Saúde, foi utilizado “*dataset*” desenvolvido e mantido por Wesley Cota (COTA, 2020b), da Universidade de Viçosa, com dados compilados diariamente tendo como fonte as Secretarias Estaduais de Saúde. Esse conjunto de dados, consolida a cada dia o total de doses acumuladas, tanto para 1ª dose, como para 2ª dose, vacinados em dose única e com 3ª dose.

Os dados foram coletados no arquivo texto disponibilizado em <https://github.com/wcota/covid19br/blob/master/cases-brazil-states.csv>, carregados no Access® e transformados para obtenção do conjunto final de registros e campos necessários à análise. Parte dessas transformações foram essenciais para manter a compatibilidade dos dados com nossa base de casos e óbitos. As seguintes etapas são seguidas:

- Criação de tabela local contendo os campos [state], [date], [epi_week], [vacinnated], [vaccinated_second], [vaccinated_single] e [vaccinated_third] daquele arquivo original, renomeados nos campos Estado, Data, Semana Epidemiológica, Vacinados 1ª Dose, Vacinados 2ª Dose, Vacinados Dose Única e Vacinados 3ª Dose;
- criado campo calculado com o Ano relativo à data da aplicação da dose, extraído daquele campo Data inicialmente carregado;
- correção do campo Semana Epidemiológica que somava 100 às semanas epidemiológicas de 2021 para diferenciá-las de 2020 no campo original [epi_week];
- agrupamento da tabela pelos campos Estado, Ano e Semana Epidemiológica, com o registro dos campos Vacinados 1ª Dose, Vacinados 2ª Dose, Vacinados Dose Única e Vacinados 3ª Dose pela última data de cada Semana Epidemiológica, agora denominados respectivamente 1ª Dose Acumulada, 2ª Dose Acumulada, Dose Única Acumulada e 3ª Dose Acumulada;
- acrescentado campo com a População de cada Estado, novamente utilizando-se de tabela do IBGE com os dados projetados para 2021;
- acrescentados campos calculados com o Total de Vacinados a cada Semana Epidemiológica $([2^{\text{a}} \text{ Dose Acumulada}] + [\text{Dose Única Acumulada}])$ e Total de Vacinas Acumuladas no mesmo período $([1^{\text{a}} \text{ Dose Acumulada}] + [2^{\text{a}} \text{ Dose Acumulada}] + [\text{Dose Única Acumulada}] + [3^{\text{a}} \text{ Dose Acumulada}])$.

▪ criados campos calculados (Perc. 1ª Dose, Perc. 2ª Dose, Perc. Dose Única e Perc. Vacinados) com os percentuais acumulados a cada Semana Epidemiológica das respectivas doses, dividindo-se as doses acumuladas pela população do Estado (Ex: $[1^{\text{a}} \text{ Dose Acumulada}] / [\text{População}]$).

Os dados de vacinação no Brasil, com estratificação por fabricante da vacina, foram disponibilizados ao longo do desenvolvimento do *Dashboard* pelo Ministério da Saúde (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021c), mas apenas parcialmente. Há dados para a última data atualizada, com os dados acumulados e não por dia ou semana, como estruturado em nosso painel. Optamos por incorporar esse dado estático na página de Vacinas e novas etapas foram necessárias para modelar os dados coletados em formato Excel®. São elas:

- Agrupamento dos dados da tabela original por Estado e Fabricante da vacina, com a soma dos campos Doses Aplicadas, Dose 1 e Dose 2, esses 2 últimos renomeados para 1ª Dose e 2ª Dose;
- criação de campo calculado chamado de Dose Única, somando-se as Doses Aplicadas quando o Fabricante da vacina é a JANSSEN.
- criação de campo calculado, denominado Vacinados, com a soma dos campos 2ª Dose + Dose Única;
- agrupamento dos dados por Estado, com os Totais em 1ª Dose de todos os fabricantes, excluídos os dados da JANSSEN como 1ª Dose, computando-a somente no campo Dose Única acima descrito;
- agrupamento dos dados por Estado, com os Totais de Vacinados, somando-se o campo Vacinados;
- criação de tabela agrupada por Estado e Fabricante contendo os campos 1ª Dose, Totais 1ª Dose, Vacinados e Total Vacinados;
- cálculo do Percentual 1ª Dose dividindo-se os campos 1ª Dose por Totais 1ª Dose;

- cálculo do Percentual de Vacinados dividindo-se os campos Vacinados por Totais Vacinados.

Essas etapas descritas, tanto para os dados de casos e óbitos, como para os dados de vacinação, fazem parte de um processo de Modelagem de Dados que incluem a Extração, Transformação e Carregamento, conhecido com ETL (do inglês *Extract, Transform and Load*) e são repetidas toda semana com a importação e tratamento dos dados de uma nova semana epidemiológica. A extração e transformação são realizadas no SGBD da Microsoft, Access®, e a etapa final de carregamento e posterior desenvolvimento dos visuais de análise, no aplicativo Power BI®, também daquela empresa. Todas essas etapas são automatizadas após a cópia dos arquivos das respectivas bases de dados, utilizando-se de macros no Access® e atualização das tabelas no Power BI® com as estruturas de transformação de dados já pré-configuradas.

No Power BI® foram ainda relacionadas as tabelas de dados, pelo campo com a abreviação dos estados utilizando-se de uma tabela auxiliar criada com a hierarquia desses estados, dentro de suas regiões e essas no país. Uma outra tabela Calendário, contando com os anos contidos no estudo também foi criada para as filtrações por data definidas nos botões e visuais seletores.

A interface criada permite aos usuários do site o acesso a informações em visuais numéricos e indicadores percentuais. Para tal foi necessária a criação de Medidas dentro do Power BI® a partir dos campos contidos nas tabelas, são elas: 1) Total de Casos Acumulados, 2) Total de Óbitos Acumulados, 3) Letalidade Acumulada, 4) Percentual de Casos Acumulados (em relação ao Total de Casos), 5) Percentual de Casos Acumulados por Ano, 6) Percentual de Óbitos Acumulados (em relação ao Total de Óbitos) e 7) Percentual de Óbitos no Ano. Em relação as vacinas: 1) Total de Doses Aplicadas, 2) Total de Vacinados (2ª Dose + Dose Única), 3) Percentual de Vacinados, 4) Vacinados com 1ª Dose e 5) Percentual de Vacinados com 1ª Dose.

Finalmente no Power BI ®, foi criado um relatório dinâmico, a partir dos dados modelados conforme as etapas metodológicas apresentadas. O produto final foi chamado de DASHBOARD COVID-19 BRASIL e é disponibilizado no site do Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), em <https://ppgiba.ufam.edu.br/>, estando também ativo no link direto <https://bit.ly/2Xj7oy5>.

4.3 RESULTADOS (O SITE: DASHBOARD COVID-19 BRASIL)

Business Intelligence, cuja tradução literal seria Inteligência de Negócios, é um conceito que engloba vários processos numa organização, como: coleta, análise, monitoramento e compartilhamento das informações, formando a base para uma boa gestão de negócios (ALVES, 2018). Ao longo dos anos surgiram várias ferramentas de BI, que possibilitam a modelagem de dados e sua distribuição pública ou dentro de uma organização.

O Power BI ®, um produto da Microsoft ®, permite a publicação de relatórios inteligentes, com quantas páginas ou visuais de dados queira o desenvolvedor. Uma das grandes vantagens desse tipo de produto é a possibilidade de tratar conjuntos distintos de dados, oriundos de fontes diferentes, como ocorre no nosso Painel de Dados ou Dashboard. Especificamente o Power BI ® permite a publicação dos relatórios em repositório público e não somente dentro de uma organização empresarial.

Dados secundários de saúde são fonte natural para esse tipo de abordagem, que não é inovadora na gestão em saúde pública (BOTH, [S.d.]), sendo utilizadas ferramentas de BI pontualmente, inclusive por Secretarias Estaduais e Municipais em Saúde, nessa pandemia, para monitorar e distribuir informações epidemiológicas. Não foi localizada, porém, disponibilidade de dados nacionais, hierarquizados por região e estados, nesse formato.

O relatório, criado na ferramenta, contém seis páginas, cada uma delas com um conjunto de “visuais”, que são elementos gráficos ou numéricos que mostram ao usuário informações dos dados tratados pelo desenvolvedor.

Ao clicar no endereço do site ou digitá-lo em qualquer browser, o usuário é direcionado inicialmente para uma página (Figura 1), que apresenta o Dashboard ou Painel e permite a navegação para a primeira página do relatório. Essa página contém a informação da versão do relatório, semana epidemiológica de atualização, autores e fontes dos dados. Sugerimos que o usuário clique na tecla F11 e veja o Dashboard em tela cheia.



Figura 1 – Capa do Dashboard com informações de autoria, fontes de dados e atualização.

A página inicial de informações (Figura 1) contém visuais cujos dados se ajustam dependendo do seletor escolhido pelo usuário no painel de seleção a direita da tela (de quem vê) e do ano selecionado entre os botões no quadrante superior a direita. Aquele painel de seleção, com um clique, permite a observação dos dados do país como um todo, de uma região ou de um estado.

Os visuais inicialmente estão pré-ajustados para mostrar os dados do país. Vemos visuais gráficos, cartões numéricos e um visual indicador, assim distribuídos nos 4 quadrantes da página:

- O primeiro gráfico, na parte superior a esquerda, contém informações visuais das Taxas Médias Diárias de Casos por milhão de habitantes, Taxas Médias Diárias de Mortalidade por milhão de habitantes (representados no mesmo eixo Y a esquerda), Letalidade por Semana Epidemiológica representada no eixo Y a direita. As Semanas Epidemiológicas do Ano selecionado nos botões de seleção no campo superior direito, estão representadas no eixo X. Esse visual pode ser expandido clicando-se na imagem gráfica do canto superior direito do

mesmo, permitindo a visualização das taxas de mortalidade em menor proporção comparativamente as taxas de incidência, refletindo a letalidade da doença ao longo do tempo, com média de 2,78 óbitos por cada 100 pacientes infectados no Brasil até a 37ª semana epidemiológica de 2021 (Figura 2).

• No quadrante superior a direita, antes dos painéis seletores acima descritos, vemos 4 visuais com cartões numéricos e um visual indicador abaixo deles, com as seguintes informações, descritas no sentido horário de cima para baixo:

- Dados absolutos dos casos acumulados desde o início da pandemia para o ano e Brasil, região ou estado selecionado;
- percentual dos casos acumulados relativos ao ano selecionado;
- dados absolutos dos óbitos acumulados desde o início da pandemia para o ano e Brasil, região ou estado selecionado;
- percentual dos óbitos acumulados relativos ao Ano selecionado;
- a letalidade acumulada desde o início da pandemia até a última semana epidemiológica atualizada, para o Brasil, região ou estado selecionado.

• O gráfico do canto inferior direito da página mostra a Letalidade, calculada a cada semana, agora num gráfico de barras, para o ano selecionado no painel seletor no canto superior direito da tela.

• O visual na parte inferior esquerda da tela mostra as taxas de mortalidade, agora com um eixo Y em escala menor, permitindo melhor visualização e interpretação do indicador. Além disso o Ano selecionado no botão seletor (canto superior direito na página), aparece na legenda confirmando o ano a que os dados se referem.

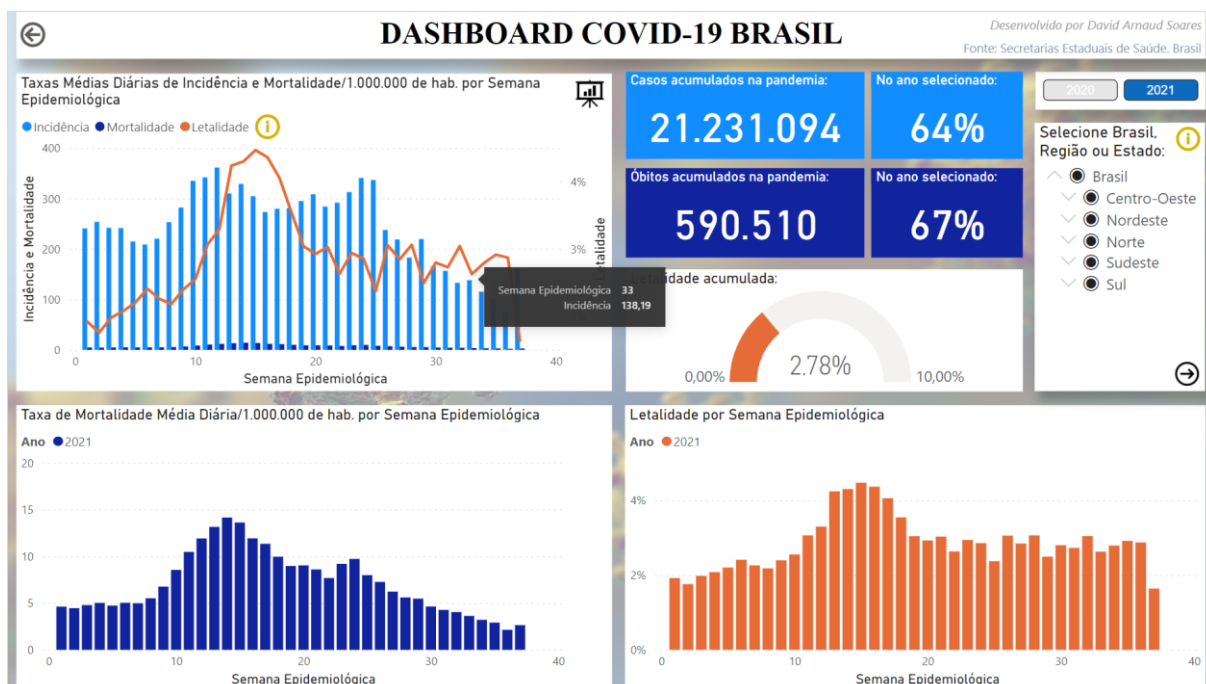


Figura 2 – Página inicial com Taxas de Incidência, Mortalidade, Letalidade, Total de Óbitos, Total de Casos, Letalidade Acumulada e Percentual de Casos e Óbitos por ano selecionado.

Em todos esses visuais acima descritos passando o mouse por sobre as barras nos gráficos, se obtêm a informação precisa do indicador em análise na respectiva semana epidemiológica. Pode-se ver na Figura 2 um “tooltip” (“dica de ferramenta” em português) com a informação de que a Incidência ou Taxa Média Diária de Casos/ Milhão de habitantes era 138,19 na 33ª semana epidemiológica do ano 2021 para o Brasil como um todo.

Ao clicar na seta dentro do painel de seleção a direita na tela, vamos para a página seguinte do relatório, que diferentemente da anterior (que permitia apenas seleções únicas) mostra os gráficos por cada uma das regiões do Brasil de forma concomitante em sua configuração inicial (Figura 3).

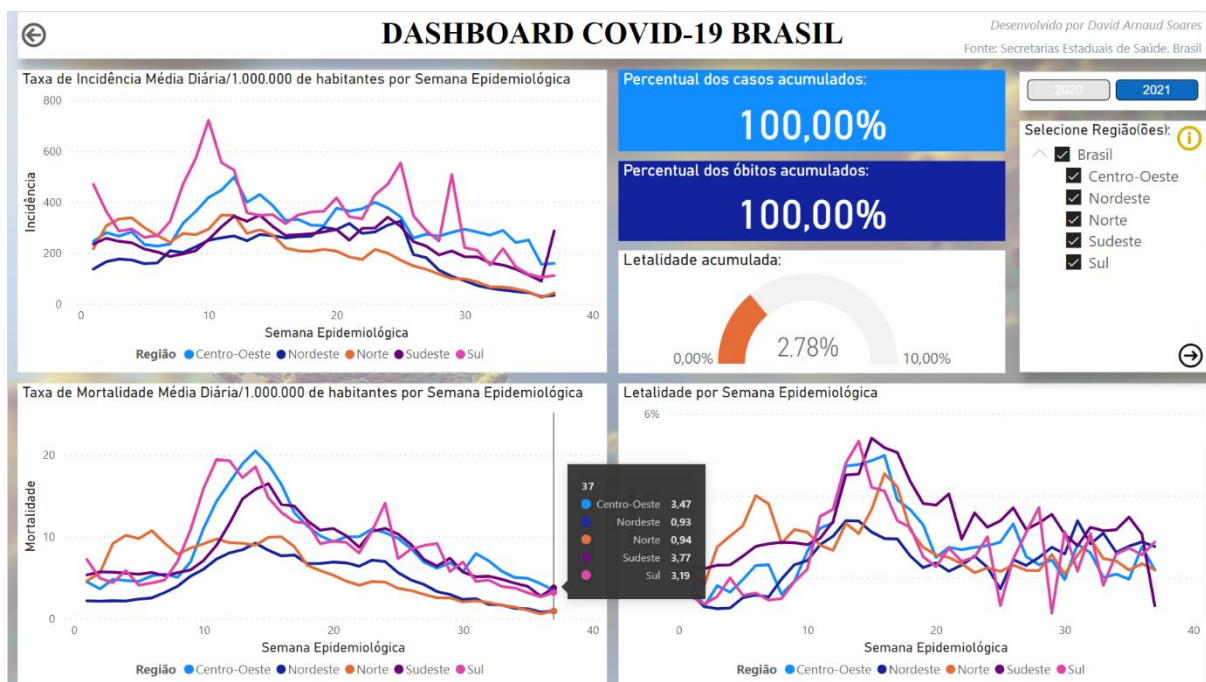


Figura 3 – Taxas de Incidência, Mortalidade e Letalidade por Semana Epidemiológica, Letalidade Acumulada, Percentual de Óbitos e Casos Acumulados proporcional a(s) região(ões) selecionadas.

No canto superior a direita vemos novamente o painel seletor, que nesse caso permite múltiplas seleções, mostrando as regiões em conjunto, em grupos ou isoladamente, bastando clicar no seletor para as região(ões) desejada(s), podendo adicionar ou remover com um clique do mouse. O ano da amostragem das semanas pode ser selecionado dentre os botões acima desse painel seletor.

Os visuais gráficos e numéricos mostram (de cima para baixo no sentido horário):

- Gráfico de linha com as Taxas de Incidência Média Diária por milhão de habitantes por semana epidemiológica.
- Visual numérico com o percentual que aponta o “peso” dos casos acumulados desde o início da pandemia para a região ou regiões selecionadas.
- O mesmo para o percentual de óbitos acumulados.
- Visual indicador com a letalidade acumulada para o conjunto das regiões selecionadas.
- Gráfico de linha com a Taxa de Letalidade pela Covid-19 para as regiões selecionadas por semana epidemiológica.

- Gráfico de linha com as Taxas de Mortalidade Média Diária por milhão de habitantes por semana epidemiológica.

Clicando-se na seta a direita no painel seletor, iremos a página seguinte (Figura 4), que nos mostra os mesmos gráficos vistos na Figura 3, porém agora com os dados dos estados dentro de cada região e não da região isoladamente.

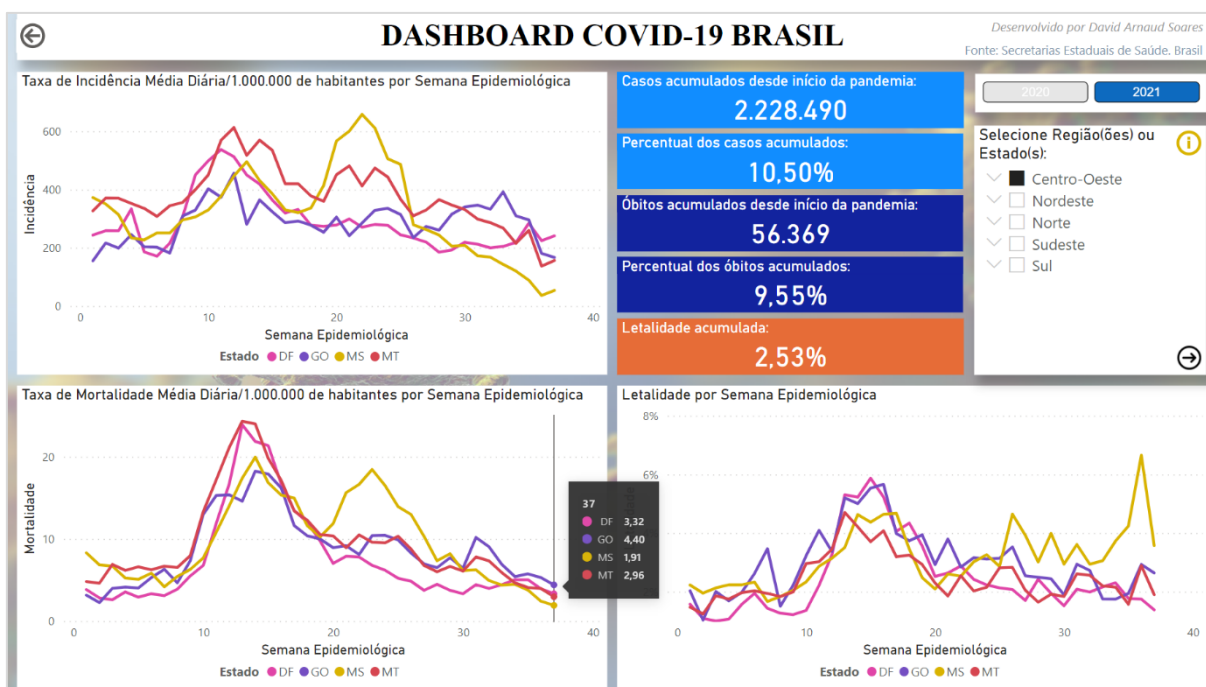


Figura 4 - Taxas de Incidência, Mortalidade e Letalidade por Semana Epidemiológica, Letalidade Acumulada, Percentual de Óbitos e Casos Acumulados proporcional por Estados da(s) região(ões) selecionadas e números absolutos de Casos e Óbitos dessa mesma seleção.

O painel seletor no canto superior à direita permite com 1 clique selecionar a região que se deseja acompanhar (os gráficos mostram dados dos estados da região selecionada), com uma funcionalidade a mais, a possibilidade de selecionar estados e regiões distintas, clicando-se no seletor e mantendo-se a tecla CTRL pressionada. Essa possibilidade permite o estudo de estados de mais de uma região e ainda a seleção de um conjunto de estados de interesse, mesmo que estejam em regiões distintas do país. Isso admitiria, por exemplo, um estudo mais detalhado dos indicadores naqueles estados que se destacaram em um ou outro índice nas páginas anteriores do relatório.

Um “*tooltip*” aparece, passando-se o mouse sobre os gráficos, com o rótulo dos dados apresentados em cada visual. Na Figura 4 vemos as Taxas de Mortalidade Médias Diárias para a Semana Epidemiológica 37 de 2021, nos estados da região Centro-Oeste selecionada no painel à direita da tela.

Clicando-se na seta a direita no painel seletor, vamos a uma página contendo 2 gráficos dinâmicos (Figura 5), o da esquerda mostrando as Taxas Médias Diárias de Mortalidade por estado e o da direita mostrando as Taxas Acumuladas de Óbitos por estado ao fim de cada semana epidemiológica.

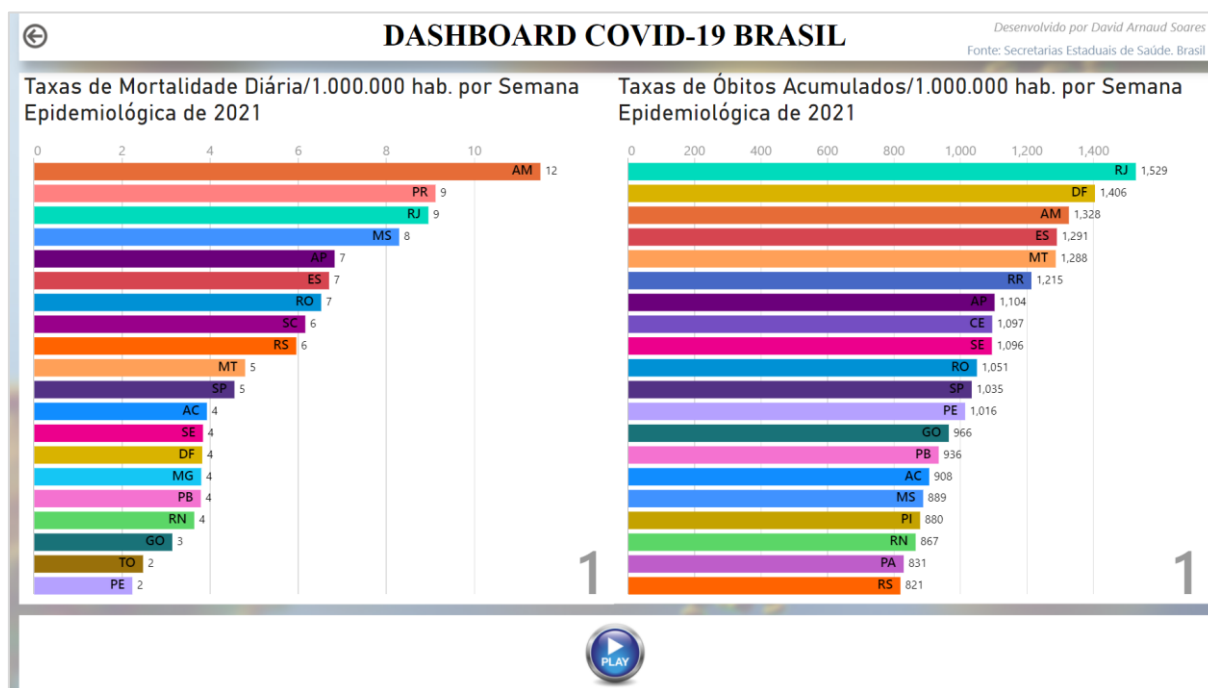


Figura 5 – Gráficos dinâmicos com Taxas de Mortalidade Diária (a esquerda) e Taxas de Mortalidade Acumuladas (a direita) por milhão de habitantes por Semana Epidemiológica de 2021 por Estado.

A página está pré-configurada para mostrar a situação na 1ª Semana Epidemiológica de 2021. Ao clicar a tecla Play, posicionada abaixo dos gráficos, teremos a visão dinâmica por semana, das novas posições assumidas pelos estados nos dois indicadores, permitindo-se verificar a dinâmica da pandemia ao longo do tempo e o impacto da permanência de estados no

topo das Taxas Diárias de Mortalidade semana após semana, no resultado das Taxas Acumuladas de Mortalidade ao longo de toda a pandemia.

A última página do relatório, apresentada na Figura 6, mostra dados de vacinação por estado, representada em gráficos geográficos dinâmicos que permitem a visualização dos percentuais de vacinados (soma do percentual da população com 2 doses + vacina em dose única) e do percentual de vacinados com 1ª dose, em qualquer estado do país. A primeira informação aparece no “*tooltip*” com o movimento do mouse sobre o gráfico superior (mapa em marrom) e a segunda no “*tooltip*” do mapa inferior (em azul).

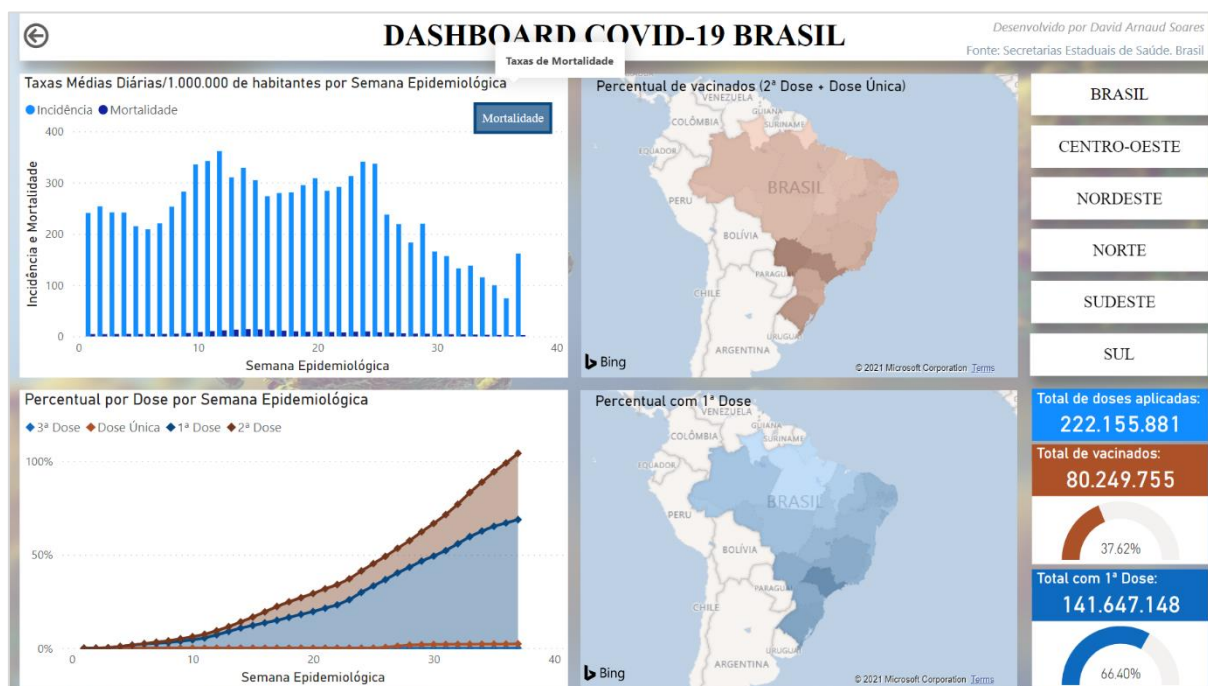


Figura 6 – Gráfico para comparação temporal da vacinação com Taxas Médias Diárias de Incidência e Mortalidade por Semana Epidemiológica. Mapas com percentual de vacinados e vacinados com 1ª dose. Visuais dinâmicos (dependendo da seleção realizada) com total de doses aplicadas, total de vacinados, percentual do total da população vacinada, total de vacinados com 1ª Dose e seu percentual em relação à população. Gráfico com percentual de vacinados em 1ª Dose, 2ª Dose, Dose Única e 3ª Dose por Estado e Região do Brasil por Semana Epidemiológica.

A tonalidade das cores reflete o percentual maior de doses (mais escuro) ou menor (tons mais claros), sendo inicialmente apresentados os dados do Brasil como um todo para a última semana atualizada.

Os botões seletores no alto a direita, permitem a escolha do Brasil ou região para análise e ao se clicar em um estado em quaisquer dos 2 mapas, teremos os dados daquele estado específico, com atualização automática dos indicadores numéricos e demais gráficos na página.

O gráfico na parte superior esquerda da tela, mostra inicialmente as Taxas de Incidência e Mortalidade por milhão de habitantes no Brasil como um todo, mas se altera dinamicamente conforme a região ou estado selecionado e permite relacionar os dados de vacinação com o histórico da pandemia no segmento selecionado, seja o Brasil ou alguma de suas regiões.

Quando um estado é selecionado em um dos mapas, esse visual apresenta dados comparativos das Taxas de Incidência desse estado (barras mais largas e transparentes), com a seleção no outro mapa, seja uma região ou o país (em azul mais escuro). Isso permite ao usuário uma rápida comparação visual da distribuição temporal das taxas visualizadas, a cada semana, daquele estado, com sua região ou com o histórico da pandemia no Brasil, sem necessariamente voltar às páginas anteriores do Dashboard. O “*tooltip*” sobre a Semana Epidemiológica no gráfico mostra a Incidência no país ou região selecionada para aquela semana e no estado “realçado” ou selecionado no outro mapa.

Ao movimentar-se o mouse na parte superior direita desse gráfico (Figura 6) surge um botão, que quando clicado mostra as Taxas de Mortalidade para as mesmas seleções mostradas no gráfico anterior. O retorno se dá clicando sobre o botão que surge na parte superior direita desse novo gráfico ao se passar o mouse. As comparações com a região ou com o país como um todo se dão da mesma forma como no gráfico com as Taxas de Incidência, sendo agora vistas com um azul mais escuro, com os dados de Mortalidade isoladamente.

Os visuais numéricos e indicadores na parte inferior direita da tela, mostram dinamicamente (de acordo com a região ou estado selecionado), de cima para baixo: 1) Os números absolutos do Total de Doses Aplicadas, 2) Total de Vacinados, 3) Percentual de Vacinados em relação à população, 4) Total de Vacinados com 1ª Dose e 5) Percentual da

população com 1ª Dose. Esses números refletem a situação da vacinação até o fim da última Semana Epidemiológica carregada no relatório.

O gráfico de área, posicionado na tela inferior à esquerda, mostra o percentual, por semana, das doses acumuladas no país, região ou estado selecionado, diferenciando Vacinados com 1ª Dose, Vacinados com 2ª Dose, Vacinados em Dose Única e com a 3ª Dose. Pode-se alterar dinamicamente o visual dos mapas, com o Brasil ou qualquer das suas regiões selecionadas, clicando-se sobre os pontos nesse gráfico, que apresentam os dados da alguma semana desejada. Imediatamente as cores do mapa mudam e os “*tooltips*” sobre os estados passam a apresentar o percentual de Vacinados e com 1ª Dose, nos respectivos mapas, para a Semana Epidemiológica selecionada.

Foi ainda implementada solução que permite a visualização por estado do percentual de cada vacina utilizada para a 1ª Dose e para os totalmente vacinados (2 doses ou dose única da JANSSEN) no acumulado até a última semana atualizada. Para isso deve-se clicar sobre o seletor BRASIL no alto da tela a direita, com o surgimento de um botão RANKING nos mapas. Ao clicá-lo, no respectivo mapa com vacinados (acima) ou com 1ª dose (abaixo), vemos um gráfico de barras com o ordenamento dos estados mais adiantados nas vacinações. Ao passar o mouse sobre essas barras vemos o percentual de cada vacina utilizada naquele estado da federação.

4.4 DISCUSSÃO

Ao ampliar as possibilidades de visualização, análise e interpretação de dados oriundos das Secretarias Estaduais de Saúde, ao longo da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 no Brasil, o site DASHBOARD COVID-19 BRASIL facilita o consumo dessas informações a qualquer usuário, compatibilizando com os propósitos dos sistemas de informação em saúde quanto à clareza e à disponibilidade dos dados. O painel permite ao usuário acompanhar o histórico do seu estado, sua região ou o país como um todo, tanto em relação às Taxas de Incidência, Mortalidade e Letalidade, como aos percentuais de vacinação ao longo das Semanas Epidemiológicas. Do mesmo modo, as possibilidades de gráficos dinâmicos e a disponibilidade de dados compilados, em números absolutos, relativos e acumulados permite uma interpretação mais clara do curso da pandemia no Brasil.

A abordagem visual utilizada apresenta-se fluida e responsiva aos filtros e seleções buscados pelo usuário e permite um melhor entendimento da dinâmica histórica da pandemia ao longo do tempo e não apenas dados estáticos ou comparações de uma ou duas semanas, sem a completa contextualização dos dados.

A atualização do site se dá periodicamente, pelo menos duas vezes na semana, com o cálculo da média dos indicadores dependendo de quantos dias da semana epidemiológica já se tenham passado. Obrigatoriamente no sábado, com o fechamento da Semana Epidemiológica, é calculada a média dos indicadores nos sete dias que compõem aquela semana, sempre de domingo a sábado.

Utilizamos a mesma métrica utilizada no site *Our World in Data* (OUR WORLD IN DATA, 2021), que divulga informações mundiais sobre a COVID-19, com dados relativizados em relação à população por 1.000.000 de habitantes, permitindo uma direta avaliação do Brasil no contexto mundial da pandemia. Ainda que esse site seja a referência para avaliação da dinâmica das Taxas de Incidência e Mortalidade entre países, seus dados não são padronizados

por uma população única, que corrigiria eventuais distorções por distribuição etária desigual nas diferentes populações. Nossas bases de dados, advindas da consolidação diária dos boletins das Secretarias Estaduais de Saúde, não contém campo com a idade ou faixa etária, o que nos leva ao mesmo viés antes mencionado, sem, contudo, comprometer as possibilidades analíticas conforme a proposta do dashboard.

Os Boletins Epidemiológicos do Ministério da Saúde (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) também apresentam taxas não padronizadas em suas análises nos dados dos estados do Brasil e assim como no painel Monitora Covid-19 da Fiocruz (FIOCRUZ, 2020), a apresentação dos dados de Taxas Brutas de Casos e Óbitos se dá na métrica de 100.000 habitantes. Embora, seja apenas um multiplicador de base 10, gera certa dificuldade em comparar com dados internacionais, exigindo do usuário, a devida interpretação da escala de grandeza da medida utilizada. Daí a opção de utilizar, em nosso site, a mesma base utilizada pelo *Our World in Data* acima mencionado.

Com a visualização dos dados percentuais na distribuição das vacinas por estado, pode-se perceber nítida desigualdade na distribuição das mesmas entre os entes da federação até o fim da 37ª semana epidemiológica de 2021, como a maior concentração da JANSSEN entre os vacinados no Mato Grosso do Sul, e da PFIZER na 1ª dose no Distrito Federal.

Os dados de população aqui utilizados são oriundos das Populações Projetadas pelo IBGE para os anos de 2020 e 2021 (“Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE”). Esses dados, apesar da distância do último censo realizado no Brasil (em 2010), representam melhor a realidade dinâmica de migrações, nascimentos e óbitos nesses 2 anos de estudo, do que uma população única projetada para 2019, que é utilizada no site do Ministério da Saúde.

Ainda que esse artigo não pretenda discutir resultados, há informações que “saltam aos olhos” do usuário do site, como por exemplo a nítida dianteira do estado do Mato Grosso do

Sul (MS) no que concerne ao percentual de vacinados (Figura 6). Esse estado tinha, ao final da 33ª Semana Epidemiológica de 2021, quase o dobro do percentual de vacinados da média nacional, além de ter percentualmente quatro vezes mais vacinados com dose única do que o Brasil como um todo.

Esses últimos dados podem ser relacionados com uma nova onda em 2021 naquele estado, entre a 19ª e a 25ª Semana Epidemiológica, com Taxas de Incidência por milhão de habitantes nitidamente maiores que em qualquer outro estado da região (Figura 5) ou do Brasil como um todo. Essa incidência aumentada levou a Taxas de Mortalidade igualmente elevadas entre a 20ª e 26ª Semana Epidemiológica. Ambas as taxas se reduziram drasticamente a partir da 26ª semana, com o aumento da velocidade na vacinação naquele estado, principalmente com vacinas em dose única, que subiram de 0,47% da população na 25ª semana para 3,04% já na 26ª e atingindo patamares acima de 8% a partir da 29ª Semana Epidemiológica de 2021, quando a média nacional no mesmo período era de apenas 1,87%.

Outra informação que chama a atenção é a permanência do Amazonas na primeira colocação entre os estados com maiores Taxas de Mortalidade Diárias por Covid-19 desde o início de 2021 (Figura 5) até a 8ª Semana Epidemiológica do ano, com taxas até 3 vezes maiores que qualquer outro estado por 4 semanas seguidas nesse período, conquanto essas taxas elevadas não tenham sido igualadas por nenhum outro estado em nenhum outro período da pandemia. Essas Taxas de Mortalidade muito acima da média nacional, elevaram o estado do Amazonas ao 1º lugar, entre os estados, em Taxas de Óbitos Acumulados por milhão de habitantes, a partir da 4ª Semana Epidemiológica do ano, conquanto lá tenha permanecido até o fim da 21ª semana, mostrando o impacto da pandemia naquela população que viveu um verdadeiro caos na saúde naqueles 2 primeiros meses do ano de 2021.

As limitações do nosso estudo foram acima comentadas e estão relacionadas a ausência de dados de faixa etária ou idade em nossas fontes de dados. As informações no nível municipal

não foram escopo desse nosso painel de dados e podem ser obtidas nos próprios sites das respectivas Secretarias Estaduais de Saúde.

4.5 CONCLUSÃO

O DASHBOARD COVID BRASIL, mostra-se uma solução útil para o acompanhamento dos dados epidemiológicos básicos sobre a pandemia de COVID-19 no Brasil, permitindo num único site a consolidação dos dados de casos, óbitos e vacinação.

O usuário preocupado em obter informações sobre a pandemia pode iniciar uma busca por informações sobre o Brasil no site *Our World in Data* (OUR WORLD IN DATA, 2021), visualizando a situação do país frente a outros países.

Nossa plataforma permite a análise daquela situação visualizada, entre as regiões do país e seus estados, onde além dos dados de incidência, mortalidade e letalidade, pode-se obter números consolidados da atual situação da pandemia no país e da evolução das vacinações.

CAPÍTULO 2

5 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO BRASIL EM 2021: EFEITOS DA IMUNIZAÇÃO PARA COVID-19 NA SOBREVIVÊNCIA E NA DENSIDADE DOS ÓBITOS

David Arnaud Soares; Antônio Luiz R. Boechat

RESUMO

A Covid-19 é doença não prevenível por medicamentos, sendo essencial a imunização para proteção populacional. As vacinas, diante de novas cepas do SARS-CoV-2 em circulação, parecem proteger cada vez menos da infecção (proteção primária). Estudos que avaliem a proteção vacinal após a infecção são imprescindíveis, objetivando analisar a proteção secundária (evolução da infecção para SRAG) e terciária (SRAG para o óbito). Nesse artigo é analisado esse último grau de proteção, no intuito de diferenciar a eficácia das diversas vacinas, nos casos já com comprometimento pulmonar importante. Foram utilizados os registros do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe, filtrados os dados de SRAG por Covid-19 em 2021. Analisamos o efeito vacinal quanto a sobrevivência e densidade de óbitos, diferenciando aquelas com melhor eficácia ao longo do tempo. Nossos achados demonstram a eficiência do PNO da Vacinação Covid19 no que concerne a proteção para o óbito dos pacientes já com SRAG. A vacina da AstraZeneca foi a que mostrou melhor proteção para os idosos, principalmente no 3º e 4º trimestre do ano, quando se mostrou mais eficaz nessa faixa etária que na população em geral. A CoronaVac e a vacina da Janssen foram as com melhor eficácia na população, mas sem nenhuma proteção entre os idosos. Nesse cenário de menor proteção com a circulação da *ômicron* e suas variantes; e ainda o pouco acesso a medicamentos protetores para a evolução mais grave, estudos como o nosso podem clarear quais vacinas devam preferencialmente ser utilizadas como *booster* nos diversos grupos populacionais.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Vacinas COVID-19. Saúde Pública, Mortalidade, Síndrome Respiratória Aguda Grave

5 SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME IN BRAZIL IN 2021: EFFECTS OF IMMUNIZATION FOR COVID-19 ON SURVIVAL AND DEATH DENSITY

David Arnaud Soares; Antônio Luiz R. Boechat

ABSTRACT

Covid-19 is a non-preventable disease using drugs, and immunization is essential for population protection. Vaccines, in the face of new strains of circulating SARS-CoV-2, seem to protect less from infection (primary protection). Studies evaluating vaccine protection after infection are essential, aiming to analyze secondary protection (evolution of infection to SRAS) and tertiary (SRAS for death). This article analyzes this last degree of protection, to differentiate the efficacy of the various vaccines, in cases already with important pulmonary involvement. We used the records of the Information System of Epidemiological Surveillance of Influenza, filtered the data of SRAS by Covid-19 in 2021. We analyzed the vaccine effect regarding the survival and density of deaths, differentiating those with better efficacy over time. Our findings demonstrate the efficiency of the Covid-19 Vaccination in Brazil regarding the protection for death of patients already with SARS. The AstraZeneca vaccine showed the best protection for the elderly, especially in the 3rd and 4th trimester of the year, when it was more effective in this age group than in the general population. CoronaVac and Janssen vaccine were the most effective in the population, but without any protection among the elderly. In this scenario of less protection with the circulation of the omicron and its variants; and also, the little access to protective drugs for the most severe evolution, studies such as ours can clarify which vaccines should preferably be used as a booster in the various population groups.

KEYWORDS: COVID-19, COVID-19 Vaccines, Public Health, Mortality, Severe Acute Respiratory Syndrome

5.1 INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença de origem infecciosa, causada pelo vírus SARS-CoV-2, que surgiu na China ao fim de 2019 (ZHOU, P. *et al.*, 2020) e espalhou-se pelo mundo a partir da Europa após os primeiros casos relatados na Itália (SANTACROCE; CHARITOS; DEL PRETE, 2020).

Em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou como uma Pandemia a Covid-19, denominação então adotada para a doença provocada pelo novo vírus (OPAS - OMS, 2020).

No Brasil o primeiro caso foi relatado em 26/02/2020 (SE/UNA-SUS; BRASIL, 2020), com um rápido espraiamento da doença pelo território nacional, resultando numa das maiores crises do Sistema de Saúde no país, por conta do enorme número de casos graves, com evolução para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Esses casos geravam necessidade de aporte de oxigênio e muitas das vezes suporte por ventilação mecânica, num sistema em que as vagas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) eram escassas em várias regiões e estados do país (CAVALCANTE *et al.*, 2020), (FRIEDE, 2020).

Era urgente, diante da inexistência de medicamentos protetores após a infecção, que impedissem o desenvolvimento de casos de SRAG, que vacinas fossem desenvolvidas no sentido de frear a infecção e impedir a perpetuação da pandemia.

Por conta disso, após a identificação da sequência genética do SARS-CoV-2 em março de 2020 (WU; ZHAO; *et al.*, 2020), esforços mundiais foram convertidos no desenvolvimento de vacinas contra a Covid-19 em tempo recorde, sendo disponibilizadas para uso, em caráter emergencial, já em dezembro de 2020, apenas um ano após os primeiros casos da doença (BALZAN DE OLIVEIRA; ANDOLFATTO; FERRAZ, 2022).

No Brasil, foram adotadas quatro vacinas, com aprovação para uso no país na ordem apresentada: 1) Vacina de vírus inativado, desenvolvida pela empresa chinesa Sinovac em

parceria com o Instituto Butantan, denominada CoronaVac; 2) Vacina desenvolvida pela Pfizer, denominada BNT162b2, composta por nanopartícula lipídica que envolve um nucleotídeo m-RNA modificado, que quando liberado codifica a proteína S do SARS-CoV-2; 3) Vacina ChAdOx1 nCoV-19, desenvolvida pela empresa AstraZeneca em parceria com a Fiocruz, com um Adenovírus recombinante de chipanzé, sem capacidade reprodutiva, que carrega a glicoproteína S do SARS-CoV-2; 4) Vacina desenvolvida pelo laboratório Janssen, denominada Ad26.COV2.S, com característica mista, onde um adenovírus modificado geneticamente, como na AstraZeneca, é utilizado como “meio de transporte” para o material genético da proteína S do SARS-CoV-2.

As vacinas da AstraZeneca e a CoronaVac foram aprovadas para uso emergencial no país em 17 de janeiro e previa-se um intervalo inicial de doze semanas entre as duas doses da primeira e de quatro semanas entre as doses da segunda (ANVISA, 2021a). A Pfizer pediu diretamente registro definitivo para uso do imunizante no Brasil, em 06 de fevereiro de 2021, com aprovação pela ANVISA no dia 23 daquele mesmo mês, com previsão de intervalo de 21 dias entre duas doses do imunizante. A Janssen foi a última aprovada para uso emergencial no Brasil, em 31 de março de 2021, sendo a única aprovada em dose única (ANVISA, 2021b).

Os estudos de fase 3 de cada uma das vacinas, que serviram de balizamento para a liberação do uso emergencial pela ANVISA apontavam eficácia na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 respectivamente de 95%, 70,42%, 66,9% e 50,38%, para Pfizer, AstraZeneca, Janssen e CoronaVac (DE AZEVEDO *et al.*, 2021), (ANVISA, 2021a).

Naqueles primeiros estudos apresentados não só havia divergência importante em relação a eficácia das vacinas aprovadas para uso no Brasil, mas também quanto a sua eficiência específica na população idosa. Enquanto a Pfizer manteve uma eficácia de 94% nesse último grupo, a Janssen mostrou maior proteção do que na população geral (74%), já a AstraZeneca e a CoronaVac não apresentaram dados suficientes para análise de eficácia para a população

acima de 65 anos (ANVISA, 2021a). Coincidentemente, esses dois últimos imunizantes foram exatamente os que iniciaram o processo de vacinação nessa faixa etária no Brasil.

Com o uso dessas e de outras vacinas em vários países do mundo, iniciaram-se trabalhos de acompanhamento de suas eficácias no “mundo real”, com diversas publicações mostrando o bom resultado das campanhas vacinais ao redor do globo (NASREEN *et al.*, 2022), (SOLANTE *et al.*, 2022), (SUAREZ CASTILLO; KHAOUA; COURTEJOIE, 2022), inclusive no Brasil (ARAÚJO; FERNANDES, 2022), (ALENCAR *et al.*, 2021). Uma exceção seria o trabalho publicado por KUPEK *et al.* (2021), que não encontrou significância estatística na queda da mortalidade entre os idosos no Brasil até o fim de maio/2021, relacionando seus achados com a baixa cobertura vacinal até então e ao uso da CoronaVac nas faixas etárias superiores.

Em nosso estudo procuramos avaliar o resultado da vacinação na população brasileira e na faixa etária acima de 60 anos, nos casos já com evolução para SRAG, ao longo do ano de 2021.

Essa análise é uma lacuna na literatura científica avaliada por pares e mostra-se de enorme importância num cenário onde as vacinas atuais não protegem da infecção pelas novas cepas em circulação, como a *ômicron* e suas variantes (WHO, 2022), (ARAF *et al.*, 2022).

A evolução para SRAG não é controlável, sendo mais comum em idosos e naqueles infectados com comorbidades. Medicamentos com atuação preventiva na evolução para casos mais graves após a infecção, como o Paxlovid e o Molnupiravir (ANVISA, 2022), são de aprovação emergencial recente e ainda incipientes no uso.

Mesmo que aparentemente ainda haja eficácia vacinal na prevenção de casos graves, o conhecimento de quais vacinas, dentre as atuais disponíveis no Brasil, teriam capacidade de evitar o desfecho do óbito para aqueles com quadros de SRAG, poderia nortear as campanhas de reforço inevitavelmente necessárias (MARKS; WOODCOCK; CALIFF, 2022).

5.2 METODOLOGIA

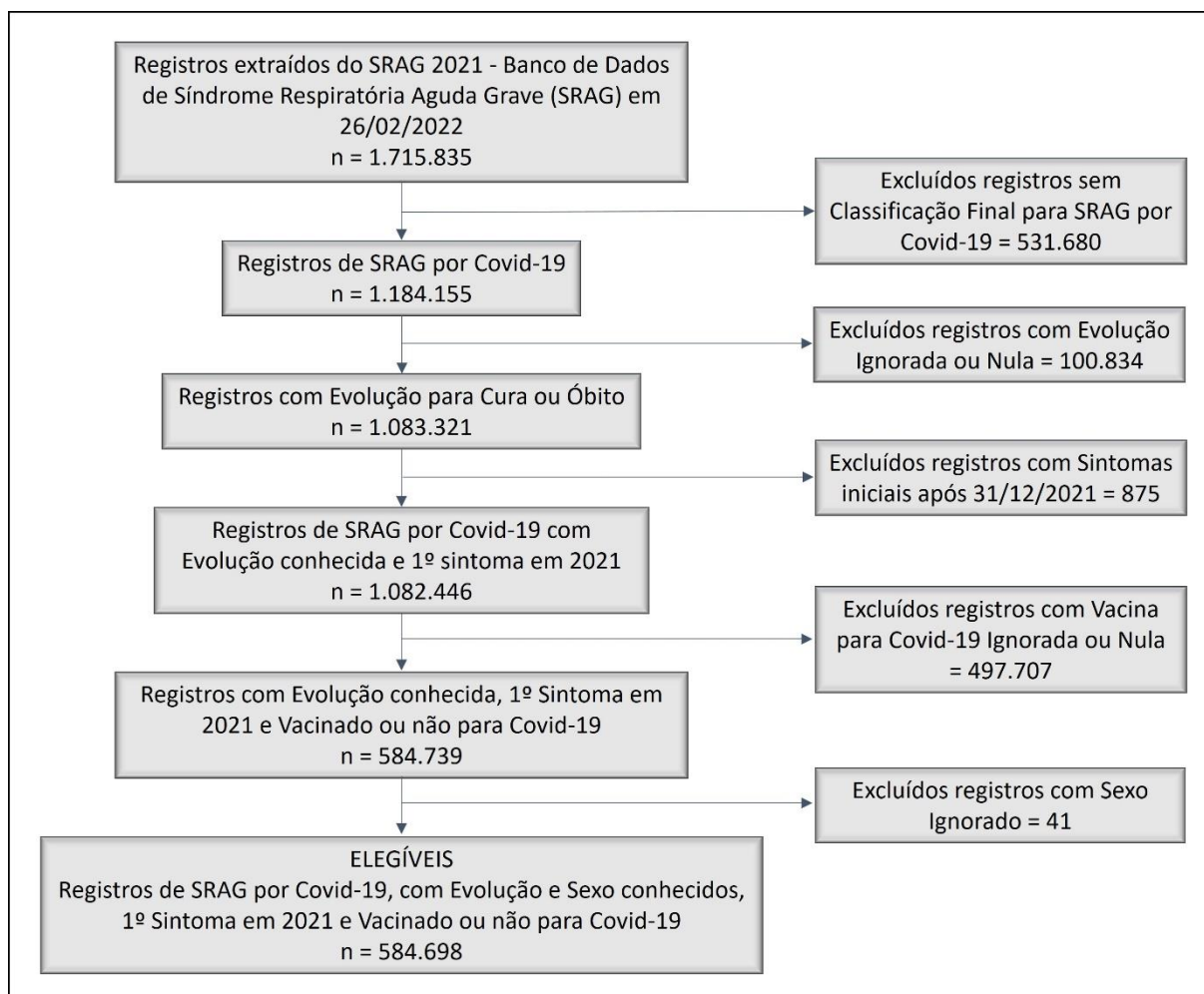
O Ministério da Saúde disponibiliza desde a pandemia do vírus Influenza H1N1, em 2009, os registros dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) provocada por este e outros vírus respiratórios.

Atualmente, o sistema oficial para o registro dos casos e óbitos por SRAG é o Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), que incorpora desde 2020 os casos relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2 (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

5.2.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES

Com aquele conjunto de dados foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo tendo por base o desfecho entre a data dos primeiros sintomas e o evento final: cura ou óbito.

A partir do arquivo baixado naquele site, denominado INFLUD21-26-02-2022.csv, incorporando a data do download em seu nome, foram filtrados os registros contendo dados de casos de SRAG por Covid-19, com evolução conhecida para cura ou óbito, cujo primeiro sintoma deu-se em 2021 e com informação se vacinado ou não para Covid-19. O fluxo dessa filtragem é mostrado no Quadro 1, resultando num conjunto de dados contendo mais de meio milhão de registros.



Quadro 1 – Fluxograma mostrando o fluxo de filtragem de registros do arquivo original baixado em 26/02/2022, resultando num conjunto de dados final contendo 584.698 registros.

5.2.2 DEFINIÇÕES E VARIÁVEIS

Do conjunto de campos informativos contidos no Dicionário de Dados do SIVEP Gripe (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022), foram utilizados os seguintes, com sua respectiva descrição:

- DT_SIN_PRI - campo obrigatório com a data dos primeiros sintomas;
- SEM_PRI – campo interno calculado a partir de DT_SIN_PRI, com a informação da Semana Epidemiológica dos primeiros sintomas;
- CS_SEXO – campo obrigatório (1-Masculino; 2-Feminino; 9-Ignorado);
- NU_IDADE_N – campo obrigatório e calculado automaticamente com a idade do paciente calculada a partir da data de nascimento até a data dos primeiros sintomas;

- TP_IDADE – campo obrigatório com a informação do tipo de idade calculada (1-Dia; 2-Mês; 3-Ano);
- FATOR_RISC – campo essencial com informação se há ou não fatores de risco para Covid-19 (1-Sim; 2-Não; 9-Ignorado);
- VACINA_COV – campo obrigatório onde é informado se paciente recebeu ou não vacina para COVID-19 (1-Sim; 2-Não; 9-Ignorado), após verificação da documentação / caderneta de vacinação;
- EVOLUCAO – campo essencial com a evolução do caso (1-Cura; 2-Óbito; 3-Óbito por outras causas; 9-Ignorado);
- DT_EVOLUCA – campo essencial com a data do óbito ou alta.
- LAB_PR_COV – campo essencial habilitado quando o campo VACINA_COV é igual a 1. Informa o laboratório produtor da vacina, que o paciente recebeu.

Pequenos ajustes foram necessários nesses campos, diante da incompletude de alguns deles, como por exemplo o campo DT_EVOLUCA, que precisou ser corrigido naqueles casos em que se encontrava em branco ou com valor nulo, onde se usou a informação contida no campo DT_ENCERRA, contendo a data do encerramento do caso. Quando esse último campo, também ele se encontrava com valor nulo, foi utilizada a DT_DIGITA, contendo a data de inclusão do registro no sistema. Essa última data se mostrou coerente nessa última situação, sempre com data superior a data dos primeiros sintomas.

Com os campos DT_SIN_PRI e DT_EVOLUCA devidamente modelados, foi criado um campo calculado com a diferença entre eles, denominado DIF_DT_EVOL_SINT. Esse campo permite que se tenha a informação necessária para a análise do tempo decorrido entre os primeiros sintomas de SRAG e o desfecho do caso (Óbito ou Cura).

Houve também a necessidade da adição de alguns outros campos calculados, como por exemplo o cálculo da idade em anos, numa nova coluna chamada IDADE, onde a informação

contida em NU_IDADE_N foi mantida, exceto nos registros com TP_IDADE = 1 ou 2, quando foram substituídos por 0.

Um campo IDOSO foi criado a partir desse último campo calculado, onde registros com [IDADE < 60] foram registrados como “0” na tabulação dos dados e aqueles com [IDADE >= 60] foram registrados como “1”.

O campo FATOR_RISC identifica aqueles pacientes mais vulneráveis, que apresentam pelo menos um dos fatores de risco compilados na base SIVEP-Gripe, quais sejam: 1) Puérpera; 2) Doença Cardiovascular Crônica; 3) Doença Hematológica Crônica; 4) Síndrome de Down; 5) Doença Hepática crônica; 6) Asma; 7) Diabetes Mellitus; 8) Doença Neurológica Crônica; 9) Outra Pneumopatia crônica; 10) Imunodeficiência ou Imunodepressão; 11) Doença Renal Crônica; 12) Obesidade e 13) Outros (descrição de HAS na maior parte dos registros).

Foi ainda criado um campo denominado TRIMESTRE com a informação dessa quarta parte do ano calculada a partir do campo DT_SIN_PRI.

O campo LAB_PR_COV que em teoria informaria o laboratório produtor da vacina usada pelo paciente com SRAG por Covi-19, continha informação não validada, com conjunto irrestrito de caracteres e formas distintas de identificação das vacinas. Diante disso foi preciso um tratamento específico nesse campo, com técnicas de busca textual sendo empregadas para a identificação final do FABRICANTE da vacina para Covid-19 utilizada pelo paciente. Apenas 817 registros não continham informação do laboratório fabricante da vacina, com textos genéricos apontando a não informação ou informação ignorada. Esses últimos registros tiveram a informação do campo FABRICANTE mantida em branco, somando-se a outros 24.181 registros com o campo LAB_PR_COV também não preenchido. A Tabela 1 nos mostra o resultado dessa busca, com o respectivo montante de cada vacina no conjunto total de 206.967 registros com VACINA_COV = 1. Nesse campo foi utilizado o nome do laboratório fabricante

para identificação da vacina, com exceção da CoronaVac, fabricada pelo Instituto Butantan em parceria com a empresa chinesa Sinovac, que é mais conhecida por aquele primeiro nome.

FABRICANTE	n	%
PFIZER	7.404	3,58%
ASTRAZENECA	79.994	38,65%
CORONAVAC	91.877	44,39%
JANSSEN	2.686	1,30%
EM BRANCO	24.998	12,08%
OUTROS	8	0,00%
TOTAL	206.967	100,00%

Tabela 1 – Números absolutos e relativos dos laboratórios fabricantes das vacinas anti-Covi-19 levantados na base de SRAG no Brasil em 2021.

A distribuição dessas vacinas ao longo do tempo, tendo o trimestre do ano de 2021 como fator agregador é apresentada na Quadro 2.

FABRICANTE	n	%	FABRICANTE	n	%
PFIZER	657	2,50%	PFIZER	2.939	3,19%
ASTRAZENECA	10.089	38,43%	ASTRAZENECA	38.447	41,75%
CORONAVAC	12.478	47,53%	CORONAVAC	36.341	39,46%
JANSSEN	272	1,04%	JANSSEN	756	0,82%
EM BRANCO	2.758	10,51%	EM BRANCO	13.601	14,77%
OUTROS	-	0,00%	OUTROS	1	0,00%
TOTAL	26.254	100,00%	TOTAL	92.085	100,00%
a			b		
FABRICANTE	n	%	FABRICANTE	n	%
PFIZER	3.581	5,27%	PFIZER	227	1,10%
ASTRAZENECA	22.968	33,82%	ASTRAZENECA	8.490	41,00%
CORONAVAC	32.503	47,85%	CORONAVAC	10.555	50,98%
JANSSEN	1.290	1,90%	JANSSEN	368	1,78%
EM BRANCO	7.576	11,15%	EM BRANCO	1.063	5,13%
OUTROS	4	0,01%	OUTROS	3	0,01%
TOTAL	67.922	100,00%	TOTAL	20.706	100,00%
c			d		

Quadro 2 - Números absolutos e relativos dos laboratórios fabricantes das vacinas anti-Covi-19 levantados na base de SRAG no Brasil por trimestre do ano de 2021. a) Trimestre 1; b) Trimestre 2, c) Trimestre 3 e d) Trimestre 4.

A base de dados definitiva para as análises descritas adiante contém os 584.698 registros apontados na Figura 7, com os respectivos campos ou colunas de dados, sendo eles: SEM_PRI, TRIMESTRE, SEXO, IDADE, IDOSO, FATOR_RISC, EVOLUCAO, VACINA_COV, FABRICANTE, DIF_DT_EVOL_SINT.

A Tabela 2 apresenta a descrição das variáveis utilizadas, com as diferenças nos percentuais e números absolutos entre os grupos, quanto ao SEXO, presença ou não de COMORBIDADES (campo FATOR_RISC), IDADE (se IDOSO ou não), EVOLUÇÃO e TEMPO (dividido em TRIMESTRES).

VARIÁVEIS	TOTAIS		NÃO IMUNES		IMUNES		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
SEXO							
Masculino	326.713	55,90	216.777	57,39	109.936	53,12	
Feminino	257.985	44,10	160.954	42,61	97.031	46,88	< 0,001
COMORBIDADES							
Sem	242.487	41,50	182.723	48,37	59.764	28,88	
Com	342.211	58,50	195.008	51,63	147.203	71,12	< 0,001
IDADE							
< 60 anos	337.776	57,80	266.792	70,63	70.984	34,30	
Idoso	246.922	42,20	110.939	29,37	135.983	65,70	< 0,001
EVOLUÇÃO							
Óbito	194.926	33,30	120.593	31,93	74.333	35,92	
Cura	389.772	66,70	257.138	68,07	132.634	64,08	< 0,001
TEMPO							
Trimestre 1	153.869	26,32	127.615	33,78	26.254	12,69	
Trimestre 2	295.029	50,46	202.944	53,73	92.085	44,49	
Trimestre 3	105.715	18,08	37.793	10,01	67.922	32,82	
Trimestre 4	30.085	5,15	9.379	2,48	20.706	10,00	< 0,001

Tabela 2 – Análise descritiva das variáveis divididas entre imunizados (campo VACINA_COV = “Sim”) e não imunizados (VACINA_COV = “Não”). Valor de *p* para o teste X² indicando diferença significativa entre os grupos.

5.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Um primeiro estudo foi realizado para análise da sobrevida entre os grupos imunizados e não imunizados, pela Regressão Multivariada de Cox, com cálculo do *Hazard Ratio* (HR) e geração das curvas de sobrevivência ajustadas, utilizando-se o programa estatístico JAMOV, de plataforma aberta, na sua versão 2.2.5 (DROPMANN *et al.*, 2022). Esse programa estatístico utiliza-se de bibliotecas do software R, devidamente referenciadas (HARRISON; DRAKE; OTS, 2019),(HIDALGO; GOODMAN, 2013).

Um segundo estudo utilizou a Regressão de Poisson, com cálculo da Razão de Densidade de Incidência (IRR) para mortes por SRAG provocada pela Covid-19, desta feita utilizando-se do programa estatístico STATA®, versão BE 17.(STATACORP, 2021).

5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os dados do SIVEP-Gripe, aqui utilizados, são dados anônimos e publicamente disponíveis, não sendo requerida aprovação por Comitê de Ética.

5.4 RESULTADOS

Daquele total de 1.715.835 registros de notificações de SRAG baixados do arquivo INFLUD21-26-02-2022.csv, 1.184.155 ou 69,01% deles eram registros relativos a SRAG por Covid-19.

Excluídos os registros com SRAG ainda em investigação (7,43%) e aqueles com SRAG de causa não especificada (21,53%) esse percentual sobe para 97,15%. Isso significa dizer, que do total de notificações por SRAG, apenas 2,85% dos casos com causa especificada e com classificação final definida naquela base de dados, eram originários de complicações de infecções por vírus que não fosse o SARS-CoV-2 (pelo vírus Influenza, outros vírus respiratórios ou ainda um outro agente etiológico).

Essa hegemonia de casos de SRAG concentrados na Covid-19, não se comportou de maneira uniforme ao longo do ano de 2021, com a participação dos demais vírus ou agentes representando apenas 1,2% de todos os casos de SRAG no 1º trimestre daquele ano, mas totalizando 29,72% dos casos no 4º trimestre. O vírus Influenza, que representava apenas 0,16% dos casos de SRAG no 1º trimestre de 2021, subiu para 17,05% dos casos de SRAG no 4º trimestre.

Parte do aumento da participação relativa de outros agentes no conjunto de casos de SRAG no Brasil ao longo de 2021 deu-se por crescimento nos números absolutos dessas notificações, mas principalmente pela queda vertiginosa de casos notificados de SRAG por Covid-19 ao longo do ano (gráfico 1).

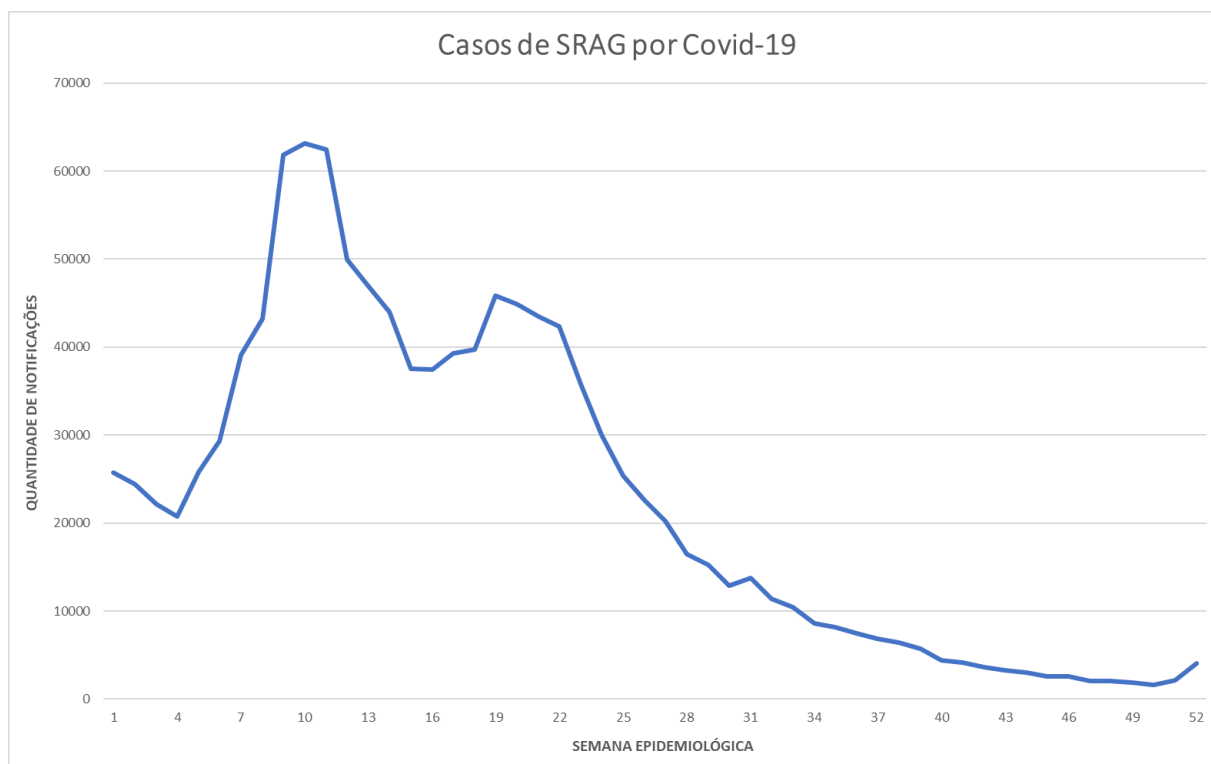


Gráfico 1 – Evolução ao longo das Semanas Epidemiológicas de 2021 do número absoluto de casos notificados de SRAG por Covid-19 no Brasil como um todo.

Fonte: SIVEP Gripe

O pico de notificações de casos de SRAG por Covid-19 deu-se na Semana Epidemiológica 10, com 63.147 registros. O menor número de registros deu-se na Semana Epidemiológica 50, com apenas 1.619 casos, havendo pequeno incremento nas 2 semanas seguintes.

Nosso estudo avaliou os casos de SRAG por Covid-19 no Brasil no que concerne ao desfecho, avaliando a sobrevivência entre imunizados e não imunizados ao longo do tempo e a densidade de óbitos em cada trimestre de 2021. Devido a significativa desigualdade daqueles dois grupos quanto ao sexo, presença ou não de comorbidades e a idade (tabela 1), a curva de sobrevivência foi ajustada pela regressão de Cox, quanto a influência dessas outras variáveis, com a representação gráfica da curva ajustada, para todo o ano de 2021, apresentada no gráfico 2.

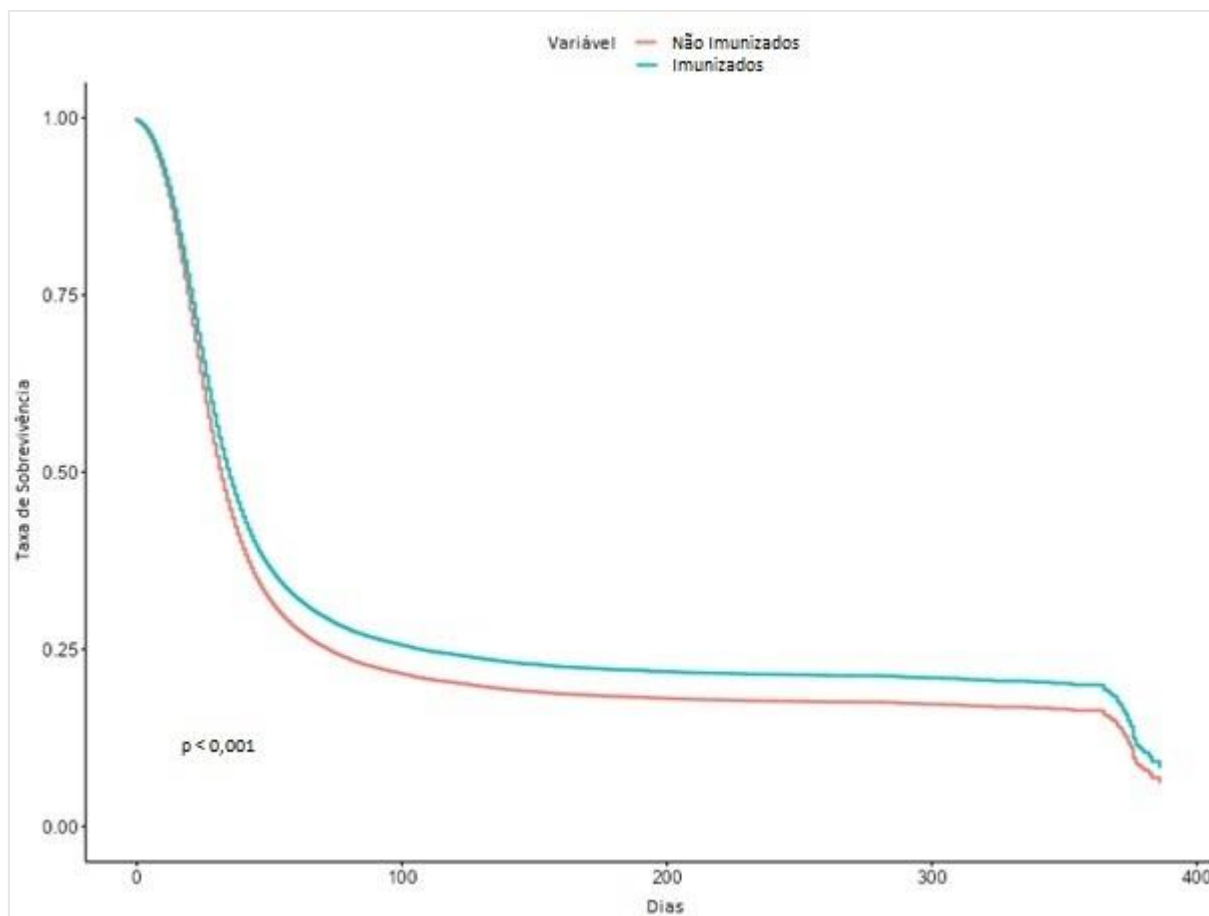


Gráfico 2 – Curva de Sobrevivência ou Kaplan-Meier dos pacientes acometidos de SRAG por Covid-19 para imunizados e não imunizados, ajustada pelo sexo, idade e presença ou não de comorbidades, em 2021.

A tabela 3 apresenta o Hazard Ratio gerado, já ajustado pela equação de Cox, com os respectivos intervalos de confiança e os valores de p . Pode-se verificar que a imunização postergou o óbito em todo o período estudado, bem como ser do sexo feminino; enquanto ter comorbidades e ser idoso precipitou o pior desfecho. Ser idoso, especificamente, mais que dobrou o risco do óbito.

Variável Dependente: Surv(DIF_DT_EVOL_SINT, EVOLUCAO)	Grupo	n	HR (multivariable)	Intervalo de Confiança	p
IMUNIZAÇÃO	Não	377.731	-		
	Sim	206.967	0,87	0,86-0,88	< 0,001
COMORBIDADES	Sem	242.487	-		
	Com	342.211	1,42	1,41-1,44	< 0,001
SEXO	Masculino	326.713	-		
	Feminino	257.985	0,97	0,96-0,98	< 0,001
IDADE	< 60 anos	337.776	-		
	Idoso	246.922	2,05	2,03-2,07	< 0,001

Tabela 3 – Hazard Ratio (HR) ajustada pela regressão de Cox, com respectivos intervalos de confiança e valores de p .

A análise das mesmas variáveis, agora estudadas quanto a sobrevivência por trimestre do ano de 2021, nos apresenta uma realidade um pouco diferente, com o HR ajustado mostrando valores crescentes a cada trimestre para a imunização, que se mostra progressivamente menos impactante, culminando com um valor de p não significativo no quarto trimestre do ano (tabela 4).

Tempo	Variável Dependente: Surv(DIF_DT_EVOL_SINT, EVOLUCAO)	Grupo	n	HR (multivariable)	Intervalo de Confiança	p
Trimestre 1	IMUNIZAÇÃO	Não	127.615	-	-	
		Sim	26.254	0,74	0,73-0,76	< 0,001
	COMORBIDADES	Sem	59.945	-	-	
		Com	93.924	1,34	1,32-1,37	< 0,001
	SEXO	Masculino	84.151	-	-	
		Feminino	69.718	0,97	0,96-0,99	0,001
	IDADE	< 60 anos	76.831	-	-	
		Idoso	77.038	1,97	1,94-2,00	< 0,001
Trimestre 2	IMUNIZAÇÃO	Não	202.944	-	-	
		Sim	92.085	0,88	0,87-0,89	< 0,001
	COMORBIDADES	Sem	131.026	-	-	
		Com	164.003	1,50	1,47-1,52	< 0,001
	SEXO	Masculino	167.909	-	-	
		Feminino	127.120	0,97	0,96-0,99	< 0,001
	IDADE	< 60 anos	195.182	-	-	
		Idoso	99.847	2,03	2,00-2,06	< 0,001
Trimestre 3	IMUNIZAÇÃO	Não	37.793	-	-	
		Sim	67.922	0,96	0,93-0,98	< 0,001
	COMORBIDADES	Sem	41.046	-	-	
		Com	64.669	1,35	1,31-1,39	< 0,001
	SEXO	Masculino	58.751	-	-	
		Feminino	46.964	0,99	0,97-1,01	0,262
	IDADE	< 60 anos	53.842	-	-	
		Idoso	51.873	2,40	2,34-2,47	< 0,001
Trimestre 4	IMUNIZAÇÃO	Não	9.379	-	-	
		Sim	20.706	0,97	0,92-1,01	0,126
	COMORBIDADES	Sem	10.470	-	-	
		Com	19.615	1,29	1,23-1,35	< 0,001
	SEXO	Masculino	15.902	-	-	
		Feminino	14.183	0,93	0,89-0,96	< 0,001
	IDADE	< 60 anos	11.921	-	-	
		Idoso	18.164	1,97	1,87-2,07	< 0,001

Tabela 4 - Hazard Ratio (HR) ajustada pela regressão de Cox, com respectivos intervalos de confiança e valores de p . Dados estratificados por trimestre do ano de 2021.

Como pode-se notar na tabela supracitada, todas as demais variáveis permanecem com p significativo ao longo do tempo, com exceção apenas do sexo no terceiro trimestre do ano, onde não houve diferença quanto a sobrevivência entre homens e mulheres ($p > 0,05$).

Na figura 7 podemos ver os gráficos por trimestre das curvas de sobrevivência, ajustadas pelas demais variáveis, comparando imunizados com não imunizados, com a perda progressiva na proteção da imunização ao longo do tempo em 2021, culminando com um HR de 0,97 e um valor de $p = 0,126$ no quarto trimestre do ano, sendo esse último valor sem significância estatística para a sobrevivência entre os imunizados comparativamente aos não imunizados.

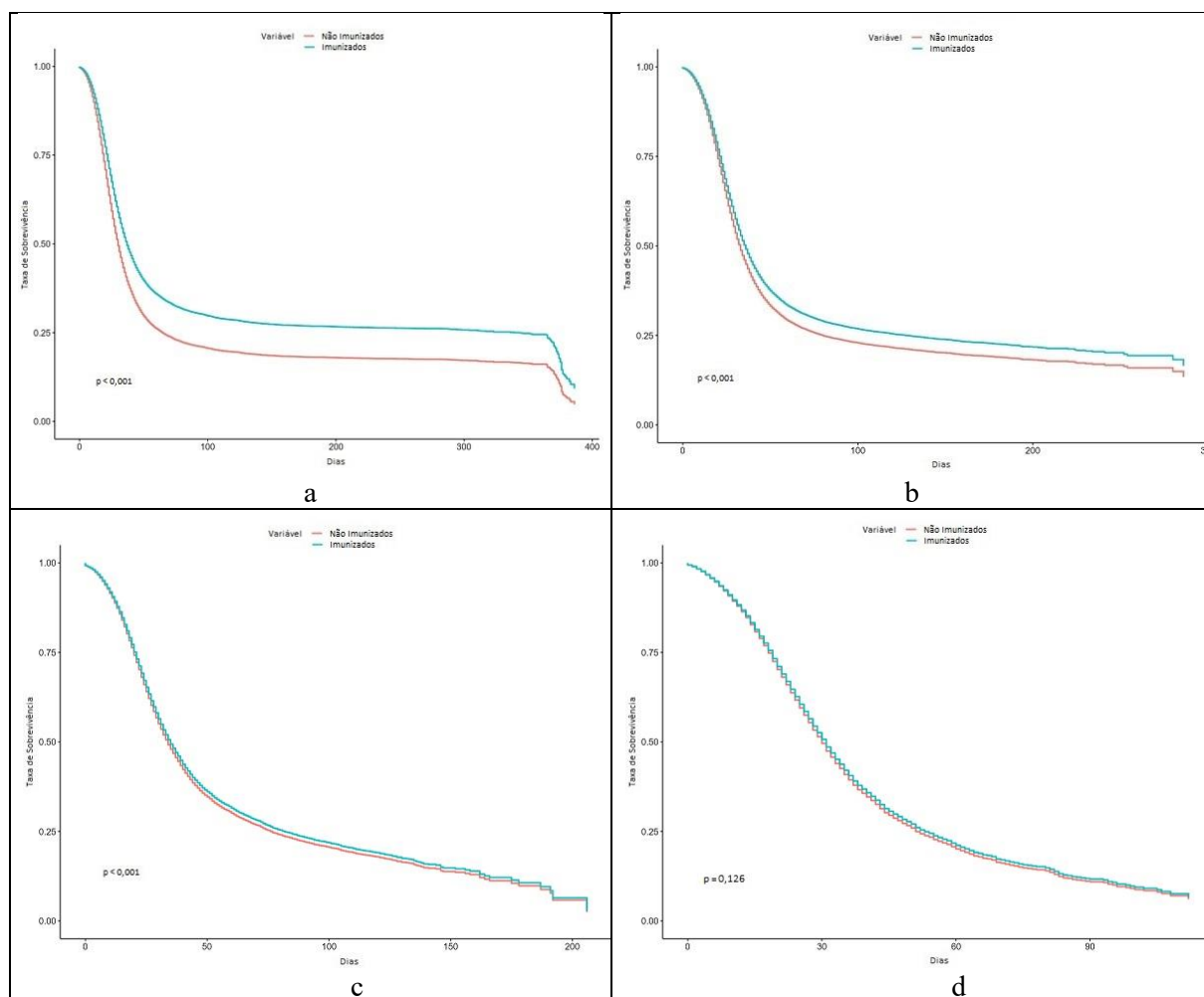


Figura 7 – Gráficos com a curva de sobrevivência dos imunizados e não imunizados, ajustada por sexo, comorbidades e idade, ao longo do tempo em 2021 no Brasil. a) Trimestre 1; b) Trimestre 2, c) Trimestre 3 e d) Trimestre 4.

No sentido de analisar a densidade de óbitos por SRAG provocada pela Covid-19 e o impacto vacinal na proteção do pior desfecho nos casos graves já instalados, foi calculado o Risco Relativo (IRR) através da Regressão de Poisson entre o desfecho óbito e a cura, novamente ajustados pelo sexo, imunização ou não, presença ou não de comorbidades e idade.

A tabela 5 nos apresenta o IRR de cada uma das variáveis quanto ao risco de morte para os pacientes com SRAG por Covid-19, incluída a interação `imune#idoso`, para todo o ano de 2021.

Variável	IRR	<i>p</i>	[95% Conf. Interval]	
Sexo feminino	0,93	0,000	0,92	0,93
Idoso	1,95	0,000	1,93	1,97
Comorbidade	1,56	0,000	1,54	1,57
Imunizado	0,66	0,000	0,65	0,68
Imune#Idoso	1,30	0,000	1,27	1,32

Tabela 5 - Regressão de Poisson dos pacientes com SRAG em relação ao desfecho (óbito ou cura). Correlação com o sexo, imunização, presença ou não de comorbidades e ser idoso ou não. IRR = Risco Relativo.

Aqui novamente observa-se um fator agravante para os idosos e aqueles com presença de comorbidades, um fator protetor para o sexo feminino e principalmente para os imunizados, todos com *p* significativo, sendo a última variável citada a com melhor resultado de RR, em 0,66. A interação `imune#idoso` nos mostra que há perda da proteção vacinal para os idosos, quando analisados os dados de todo o ano de 2021.

A tabela 6 apresenta essa mesma análise, mas estratificando as vacinas utilizadas no Brasil. Nota-se que ser do sexo feminino permanece como fator de proteção, assim como na análise global, para todas as vacinas. Ser idoso e ter comorbidades, da mesma forma, permanecem como fatores agravantes e se mantém com valores semelhantes de RR entre todas as quatro vacinas aqui utilizadas. Já a imunização se mostra um fator protetor em todas elas, com significância estatística, mas com RR diferentes, com menor proteção para a AstraZeneca

(RR = 0,72) e destaque para a Janssen, com o melhor RR dentre as vacinas utilizadas no Brasil (RR = 0,41), quando estudado todo o período de 2021.

A interação *imune#idoso* acompanha a não proteção apontada no conjunto dos registros, mas com a Pfizer tendendo a ser exceção a essa regra, com RR de 0,95, porém sem significância estatística para a proteção supostamente apontada ($p > 0,05$).

Fabricante	Variável	IRR	p	[95% Conf. Interval]
Pfizer	Sexo feminino	0,93	0,000	0,93
	Idoso	1,93	0,000	1,91
	Comorbidade	1,61	0,000	1,59
	Imunizado	0,61	0,000	0,57
	Imune#Idoso	0,95	0,484	0,84
AstraZeneca	Sexo feminino	0,93	0,000	0,92
	Idoso	1,93	0,000	1,91
	Comorbidade	1,61	0,000	1,60
	Imunizado	0,72	0,000	0,70
	Imune#Idoso	1,09	0,000	1,07
Coronavac	Sexo feminino	0,93	0,000	0,92
	Idoso	1,96	0,000	1,94
	Comorbidade	1,53	0,000	1,52
	Imunizado	0,52	0,000	0,49
	Imune#Idoso	1,78	0,000	1,70
Janssen	Sexo feminino	0,94	0,000	0,93
	Idoso	1,93	0,000	1,92
	Comorbidade	1,60	0,000	1,59
	Imunizado	0,41	0,000	0,37
	Imune#Idoso	1,48	0,002	1,16

Tabela 6 - Regressão de Poisson dos pacientes com SRAG em relação ao desfecho (óbito ou cura), correlação com o sexo, imunização, presença ou não de comorbidades e ser idoso ou não, estratificada por fabricante vacinal. IRR = Risco Relativo.

Ao analisarmos os indicadores de RR para a imunização e a interação *imune#idoso*, levando em consideração o tempo (trimestres do ano de 2021) para cada uma das vacinas utilizadas no Brasil, nos deparamos com diferenças sutis de comportamento (tabela 7), mas com

possível impacto no programa vacinal, dependendo de qual vacina tenha sido mais utilizada em determinada região do país ou estado.

Fabricante	Tempo	Variável	IRR	<i>p</i>	[95% Conf. Interval]
Pfizer	Trimestre 1	Imune	0,02	0,000	0,01 0,06
		Imune#Idoso	4,63	0,057	0,96 22,37
	Trimestre 2	Imune	0,69	0,000	0,63 0,75
		Imune#Idoso	0,78	0,023	0,62 0,97
	Trimestre 3	Imune	0,90	0,017	0,83 0,98
		Imune#Idoso	0,86	0,074	0,72 1,02
	Trimestre 4	Imune	0,89	0,447	0,65 1,21
		Imune#Idoso	1,08	0,756	0,67 1,73
AstraZeneca	Trimestre 1	Imune	0,09	0,000	0,08 0,11
		Imune#Idoso	7,60	0,000	6,32 9,14
	Trimestre 2	Imune	0,83	0,000	0,80 0,85
		Imune#Idoso	1,06	0,002	1,02 1,09
	Trimestre 3	Imune	1,03	0,134	0,99 1,08
		Imune#Idoso	0,79	0,000	0,75 0,83
	Trimestre 4	Imune	0,99	0,776	0,91 1,07
		Imune#Idoso	0,81	0,000	0,74 0,89
Coronavac	Trimestre 1	Imune	0,39	0,000	0,34 0,45
		Imune#Idoso	2,49	0,000	2,14 2,89
	Trimestre 2	Imune	0,54	0,000	0,50 0,59
		Imune#Idoso	1,89	0,000	1,75 2,05
	Trimestre 3	Imune	0,73	0,000	0,67 0,78
		Imune#Idoso	1,28	0,000	1,18 1,39
	Trimestre 4	Imune	0,70	0,000	0,62 0,80
		Imune#Idoso	1,25	0,001	1,09 1,43
Janssen	Trimestre 1	Imune	0,03	0,000	0,01 0,12
		Imune#Idoso	4,76	0,112	0,70 32,51
	Trimestre 2	Imune	0,19	0,000	0,13 0,26
		Imune#Idoso	2,40	0,008	1,26 4,56
	Trimestre 3	Imune	0,77	0,001	0,66 0,89
		Imune#Idoso	1,13	0,413	0,84 1,53
	Trimestre 4	Imune	0,87	0,262	0,68 1,11
		Imune#Idoso	0,95	0,824	0,59 1,52

Tabela 7 - Regressão de Poisson da imunização e interação Imunização#Idoso dos pacientes com SRAG em relação ao desfecho (óbito ou cura), já ajustados quanto ao sexo e presença ou não de comorbidades, estratificados por fabricante da vacina e trimestre de 2021. IRR = Risco Relativo.

Enquanto a vacina da Pfizer perdeu a proteção vacinal para a população como um todo no quarto trimestre do ano, somente a apresentou, com significância estatística, para o grupo dos idosos no segundo trimestre.

Já a AstraZeneca, para o conjunto populacional, demonstrou perda da proteção vacinal anteriormente, já no terceiro trimestre, mas para o grupo idoso, pelo contrário, mostrou-se efetiva na prevenção do óbito entre os portadores de SRAG por Covid-19, exatamente nesses dois últimos trimestres.

A CoronaVac mostrou-se efetiva na prevenção do óbito para o conjunto populacional em todos os períodos estudados, mas em nenhum deles houve proteção para os idosos.

Por fim a Janssen perdeu eficácia, como a Pfizer, no último trimestre do ano para a população geral, não tendo apresentado, a exemplo da CoronaVac, nenhum efeito protetor para os idosos.

5.5 DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que a imunização protegeu os portadores de SRAG, com maior sobrevivência do grupo imunizado em relação ao grupo não imunizado, quando analisado todo o ano de 2021. O HR ajustado pela regressão de Cox demonstrou, para as variáveis estudadas, que ter mais de 60 anos e ter comorbidades, encurtou o tempo de sobrevida, enquanto ser do sexo feminino e ter sido imunizado aumentou esse tempo de forma significativa.

Poucos estudos analisaram a eficácia vacinal num cenário de pacientes já graves, com comprometimento pulmonar, a grande maioria hospitalizados. Exceção é artigo publicado na modalidade pré-print, ainda sem revisão por pares, que nos apresenta a mortalidade pós-hospitalização de uma coorte da população colombiana (dados de março a agosto de 2021), com achados semelhantes aos nossos quanto a perda da proteção vacinal, para o mesmo conjunto de imunizantes: PFIZER (BNT162b2), ASTRAZENECA (ChAdOx1 nCoV-19), SINOVAC (CoronaVac) e JANSSEN (Ad26.COV2.S). Aquele estudo, porém, acompanhou apenas pacientes com mais de 60 anos de idade (ARREGOCES *et al.*, 2021).

Nosso trabalho tem limitações por tratar-se de estudo observacional, com uma base de dados secundários, disponibilizada pelo Ministério da Saúde (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022), que mostrou-se inconsistente nos campos com informação das datas de primeira e segunda dose das vacinas, obrigando-nos a trabalhar apenas com a informação do campo VACINA_COV, esse sim validado, com informações oriundas das carteiras de vacinação dos pacientes e na ausência dessa, de dados do próprio Ministério da Saúde. Isso nos leva a um viés de perda de força estatística, onde no nosso cenário temos pacientes ditos “imunizados”, que podem ter três características distintas: 1) Ter apenas uma dose vacinal; 2) Ter imunização incompleta por ter tomado a segunda dose, mas há menos de 14 dias do início dos sintomas e 3) Ter efetivamente imunização completa com as duas doses e mais de 14 dias da segunda dose antes de apresentar sintomas.

Naquele primeiro caso, apenas a dose da vacina da Janssen caracterizaria imunização completa, com todas as demais sendo imunizações incompletas.

Nossos achados, mesmo diante desse menor poder estatístico, mostra maior sobrevida dos pacientes com SRAG que tomaram a vacina para Covid-19, independente se em uma ou duas tomadas, ao longo de 2021.

Quando analisamos esses dados no tempo, estratificando o cálculo do HR ajustado por trimestre do ano de 2021, vemos que todos os parâmetros mantêm os achados acima mencionados, com significância estatística, exceto a imunização que perde da significância no quarto trimestre do ano com um $p = 0,126$, ainda que o HR em 0,97, seja menor que 1. Em verdade há aumento desse valor trimestre a trimestre, demonstrando que ainda que efetiva no aumento da sobrevivência dos portadores de SRAG por Covid-19, essa proteção foi menor ao longo do tempo, culminando no último trimestre de 2021 com um valor não significativo para essa proteção.

Esses achados são compatíveis com estudo no “mundo real” publicados após o início da vacinação em diversos países (ANDREWS *et al.*, 2022), (KATIKIREDDI *et al.*, 2022), (DADRAS *et al.*, 2022), (SUAREZ CASTILLO; KHAOUA; COURTEJOIE, 2022), que apontaram perda da eficácia vacinal ao longo do tempo, justificando a necessidade de doses de reforço, que no Brasil iniciaram-se exatamente naquele quarto trimestre em 2021, ou mais precisamente ao fim do terceiro trimestre, inicialmente com a terceira dose sendo aplicada para os maiores de 60 anos e os imunossuprimidos (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Outro dado importante, que explica em parte a perda da eficácia vacinal no quarto trimestre de 2021 no Brasil, foi a substituição da circulação predominantemente da variante *Gamma* (P.1) pela circulação da variante *Delta* (B.1.617.2) ao longo do ano, com crescimento dessa última a partir do terceiro trimestre, tornando-se predominante no país a partir de agosto daquele ano (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a).

Estudo conduzido no estado de Minnesota/EUA teria mostrado menor eficácia da vacina da Pfizer justamente no período de aumento da circulação da variante *Delta* naquele estado americano (PURANIK *et al.*, 2021) e um estudo inglês também demonstrou menor eficácia tanto da vacina da Pfizer, como da AstraZeneca para essa variante, quando comparada a variante *Alfa* (B.1.1.7), antes em maior circulação no Reino Unido (LOPEZ BERNAL *et al.*, 2021).

A análise do RR do óbito entre os portadores de SRAG por Covid-19 no Brasil, comparando imunizados com não imunizados demonstrou proteção para o primeiro grupo quando estudado todo o ano de 2021, mas não para os idosos.

Esse achado é preocupante quando novos trabalhos demonstram que para as novas cepas do SARS-CoV2, como a *Ômicron* (B.1.1.529), as vacinas parecem não proteger da infecção ou reinfeção, mas supostamente dos casos graves e dos óbitos (ARAF *et al.*, 2022), (DADRAS *et al.*, 2022). Ter proteção, mesmo após evoluir para SRAG, algo não controlável, seria o esperado de uma adequada proteção vacinal.

Trabalho publicado em agosto, mas com dados da cobertura vacinal no Brasil até o final de maio de 2021, aponta não ter havido proteção para os idosos, no mundo real, com o programa vacinal brasileiro (KUPEK *et al.*, 2021), mas relaciona a baixa proteção à cobertura vacinal inadequada e não a ineficácia dos imunizantes. Já um estudo caso-controle, exclusivo com a CoronaVac, no estado de São Paulo, mostrou eficácia vacinal na prevenção de casos sintomáticos, hospitalizações e óbitos para idosos acima de 70 anos, mas com perda dessa proteção nas idades mais avançadas (RANZANI *et al.*, 2021).

Quando se analisa o RR, com dados segmentados por vacina, vê-se que a Janssen e a CoronaVac tiveram, em nosso estudo, maior poder protetor para os imunizados, com valores respectivamente em 0,41 e 0,52, porém nenhuma das vacinas foi protetora para os idosos, com apenas a Pfizer tendo um RR menor que 1, em 0,95, mas sem significado estatístico. Deve-se

salientar, porém que o RR tanto da Pfizer como da AstraZeneca cai quase pela metade entre os idosos imunizados, quando comparados aos idosos em geral, o que justifica o uso das vacinas mesmo nesse grupo mais vulnerável.

De fato, os estudos que demonstram a necessidade de uma terceira dose vacinal ou *booster* (PANNEER SELVAM *et al.*, 2022), (DADRAS *et al.*, 2022), tem-se utilizado principalmente da Pfizer, conseguindo proteção ainda maior do que após as duas primeiras doses, por exemplo, com a CoronaVac (CERQUEIRA-SILVA; KATIKIREDDI; *et al.*, 2022).

O cenário, quanto a eficácia vacinal para os idosos, muda um pouco em nosso estudo, quando se analisam os dados ao longo do ano, utilizando-se o trimestre do ano de 2021 como dimensão de tempo.

Os achados para o primeiro trimestre do ano devem ser analisados com parcimônia, visto a vacinação ter-se iniciado oficialmente em 18 de janeiro de 2021, mas a evolução inicial foi morosa e apenas em julho o Ministério da Saúde anunciou a conclusão da primeira dose dos grupos prioritários.(BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b), portando a maior parte dos “imunizados” tinham naquele primeiro trimestre apenas a primeira dose de imunizante. Naquele período inicial foram usadas apenas as vacinas CoronaVac e AstraZeneca, essa última com um intervalo de 12 semanas entre as doses ou 84 dias, o que quase iguala o período do trimestre inteiro. Para a CoronaVac previa-se um intervalo de 21 a 28 dias, sendo a primeira vacina ofertada no Brasil para profissionais de saúde e idosos. Ao fim de março de 2021 apenas 22,03% dos imunizados tinham vacinação completa (RITCHIE *et al.*, 2020).

Essa última análise supracitada, que avaliou o RR de cada uma das vacinas utilizadas no Brasil, por trimestre, calculando a proteção para a população em geral e para os idosos, nos mostra que a CoronaVac, exatamente o imunizante priorizado para a vacinação inicial nos idosos, não se mostrou efetiva na proteção desse grupo etário do óbito entre aqueles já com SRAG por Covid-19, em nenhum dos trimestres do ano. Contrariamente, a exceção do primeiro

trimestre, em todos os outros, a vacina fabricada pelo Butantan apresentou os melhores índices de proteção para a população em geral, com RR de 0,39, 0,54, 0,73 e 0,70 a cada trimestre.

Esses achados corroboram as análises de eficácia vacinal da CoronaVac anteriormente publicados (DE FARIA *et al.*, 2021),(TANRIOVER *et al.*, 2021), mas a maior proteção para o óbito após SRAG é achado oposto a menor eficácia global dessa vacina em relação as demais aprovadas pela ANVISA (PALACIOS *et al.*, 2021), (DE AZEVEDO *et al.*, 2021). Além disso, nossos achados contrariam a suposta proteção para idosos observada em estudo já citado anteriormente (RANZANI *et al.*, 2021). Ressalvando-se que nesse último estudo, com idosos acima de 70 anos de idade, não se analisou proteção em casos já com evolução para SRAG.

A vacina da Janssen também apresentou bons índices para proteção do óbito da população em geral com SRAG, mas com RR não significativo no quarto trimestre de 2021, além de não ter tido proteção para os idosos em nenhum período do ano, ainda que com RR menor que 1 no quarto trimestre (RR = 0,95, com valor de $p < 0,05$), achados esses que se assemelham aos encontrados para a CoronaVac.

A boa eficácia da vacina da Janssen para a população geral, corrobora os dados dos ensaios de fase 3, referendados pela OMS, com apenas uma dose da vacina (WHO, 2021). A perda da proteção para o óbito entre os portadores de SRAG no quarto trimestre do ano acompanha o mesmo observado para o conjunto vacinal utilizado no Brasil excetuando os achados específicos para a CoronaVac. Ressalta-se a pouca atualização da Janssen no PNO de vacinação contra a Covid-19 no Brasil (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021c) e sua baixa participação proporcional em nossa base de dados.

A vacina da Pfizer mostra proteção do óbito para os idosos já com SRAG por Covid-19, apenas no segundo trimestre do ano, perdendo a proteção para a população em geral no quarto trimestre de 2021, a exemplo do que já havia sido observado com a Janssen. Os valores de RR,

porém, indicam menor proteção da Pfizer, no conjunto populacional, do que para a última vacina citada e mesmo para a CoronaVac.

Os baixos indicadores de proteção para a vacina da Pfizer em nosso estudo contrariam os dados disponibilizados sobre essa vacina tanto nos estudos de fase 3 (POLACK *et al.*, 2020), (HIGDON *et al.*, 2022), como nos estudos sobre eficácia vacinal após sua utilização em campanhas por todo o globo (CERQUEIRA-SILVA; ANDREWS; *et al.*, 2022), (ZENG *et al.*, 2022), (CHUNG *et al.*, 2021).

De fato, nossa base contém um percentual muito baixo de registros de SRAG para os vacinados com a Pfizer (3,58%), quando ao fim de 2021 os dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde, apontavam que essa era a segunda vacina mais utilizada no Brasil (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021d), perdendo apenas para a AstraZeneca e representando 1/3 do total das doses aplicadas. Essa constatação, parece demonstrar que o mais importante papel dessa vacina seria evitar a evolução para SRAG e não o óbito após instalada essa complicação.

A AstraZeneca é a vacina que apresenta melhores RR para os idosos, com valores em 0,79 e 0,81 no terceiro e quarto trimestre do ano, ambos com significância estatística. Vale reforçar que esses índices são melhores do que os valores respectivos em 1,03 e 0,99 para a população em geral.

Trabalho comparando as vacinas para *booster* seis meses após duas doses de CoronaVac, indicou a Pfizer como tendo a melhor resposta na população em geral, mas com todas as demais vacinas, incluindo a AstraZeneca, houve boa resposta após 28 dias da dose, excetuando-se a própria CoronaVac (COSTA CLEMENS *et al.*, 2022).

Estudo feito no Ceará mostrou proteção para o óbito entre idosos (maiores de 75 anos) imunizados com duas doses da AstraZeneca, mas também para a CoronaVac (ALENCAR *et*

al., 2021), sendo esse último achado não observado nos nossos resultados. Lembrando que aqui estudou-se proteção do óbito em casos já com evolução para SRAG.

Um coorte retrospectivo conduzido em Portugal entre fevereiro e setembro de 2021, com indivíduos de 65 a 79 anos, mostrou uma melhor eficácia vacinal na prevenção do óbito para a AstraZeneca, quando comparada a vacinas mRNA, incluindo a Pfizer (MACHADO *et al.*, 2021).

Estudo com dados da população da Escócia, comparando especificamente a Pfizer com a AstraZeneca, demonstrou igual eficácia das vacinas na prevenção do óbito, com ligeira maior efetividade da última na faixa etária maior que 60 anos, respectivamente com valores de eficácia vacinal (VE) em 90% e 91% (SHEIKH; ROBERTSON; TAYLOR, 2021).

Um grupo inglês comparou a AstraZeneca com a Pfizer concluindo por queda maior da proteção para o óbito por Covid-19 da primeira do que da segunda, após 20 semanas da imunização, num contexto de circulação da variante *Delta* no Reino Unido (ANDREWS *et al.*, 2022). Em nosso estudo os achados de perda de eficácia foram maiores para a Pfizer, que não mostrou proteção para os idosos no quarto trimestre do ano, período em que também circulava no Brasil a variante em questão. Para a AstraZeneca nossos dados são também discrepantes em relação a esse estudo inglês, no que tange a proteção do óbito nos casos já com SRAG.

Por fim um estudo canadense, ainda na modalidade pré-print, demonstrou eficácia vacinal na proteção da hospitalização e óbito tanto para as vacinas mRNA da Pfizer e da Moderna, como para a AstraZeneca (NASREEN *et al.*, 2021). Esse estudo procurou analisar essas vacinas após apenas uma dose e após o esquema vacinal completo, encontrando eficácia também no primeiro caso, ainda que com melhora nos valores após a segunda dosagem. É curioso observar que para aqueles vacinados apenas com uma única dose, a AstraZeneca foi mais eficaz que as vacinas com mRNA, no contexto da circulação de diversas variantes do SARS CoV2, incluindo a *Delta*.

Como nosso estudo não diferenciou vacinados com uma ou duas doses, talvez um maior contingente de vacinados com apenas uma dose da AstraZeneca, no nosso grupo “imunizado”, explique nossos achados divergentes daquele estudo inglês supracitado (ANDREWS *et al.*, 2022).

5.6 CONCLUSÃO

Nesse estudo ficou demonstrado que o PNO das vacinas contra a Covid-19 no Brasil foi capaz de proteger a população do óbito, mesmo após a evolução para casos de SRAG.

No contexto do tempo nossos achados não estão distantes da literatura no que concerne a perda da proteção vacinal ao longo do tempo e abonam o acerto do programa vacinal brasileiro em iniciar as doses de reforço a partir de setembro de 2021.

Num cenário onde as vacinas parecem proteger cada vez menos da infecção por Covid-19 (proteção primária), estudos que avaliem a proteção vacinal após a infecção são necessários, objetivando analisar a proteção secundária (evolução da infecção para SRAG) e terciária (da SRAG para o óbito).

Nosso estudo focou nesse último grau de proteção, identificando que a vacina da AstraZeneca gerou o melhor grau de proteção para os idosos, população mais vulnerável à doença e as complicações dela oriundas, como a SRAG.

Outros estudos devem ser desenvolvidos no sentido de avaliar se essa última vacina deve ser disponibilizada para as doses de reforço no Brasil, ante um cenário em que se utiliza prioritariamente a vacina da Pfizer para esse fim.

Nas faixas etárias mais jovens, o uso da Janssen e da própria CoronaVac se mostram adequadas para a proteção terciária, indicando a possibilidade da reavaliação no PNO brasileiro da descontinuidade do uso desse último imunizante, atualmente prioritariamente utilizado na faixa etária de 2 a 5 anos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 9. ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan - Grupo Gen, 2019.

ABDIN, S. M. *et al.* Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. *Life Sciences*, v. 257, p. 118054, 15 set. 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7832727/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

AHMED-HASSAN, H. *et al.* Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 18 ago. 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7468245/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

ALENCAR, C. H. *et al.* Tropical Medicine and Infectious Disease High Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccines in Reducing COVID-19-Related Deaths in over 75-Year-Olds, Ceará State, Brazil. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030129>.

ALVES, L. *Dominando o Power BI*. 3ª Edição ed. São Paulo: DATAB - Inteligência e Estratégia, 2018.

ANDRADE, P. M. DE *et al.* A influência da variação da expressão de ACE2 na severidade da COVID-19 em adultos e crianças: uma revisão sistemática/ The variation of ACE2 expression influence in the severity of COVID-19 in adults and children: a systematic review. *Brazilian Applied Science Review*, v. 4, n. 6, p. 3792–3804, 2020.

ANDREWS, N. *et al.* Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 4, p. 340–350, 2022.

ANVISA. *Anvisa aprova uso emergencial da vacina da Janssen*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-vacina-da-janssen>. Acesso em: 31 jul. 2022a.

ANVISA. *Vacinas — Português (Brasil)*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas>. Acesso em: 23 jan. 2022b.

ANVISA. *Anvisa aprova por unanimidade uso emergencial das vacinas — Português (Brasil)*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-por-unanimidade-uso-emergencial-das-vacinas>>. Acesso em: 1 ago. 2022.

ARAF, Y. *et al.* Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of medical virology*, v. 94, n. 5, p. 1825–1832, 1 maio 2022.

ARREGOCES, L. *et al.* Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing Hospitalizations and Deaths in Colombia: A Pair-Matched, National-Wide Cohort Study in Older Adults. *SSRN Electronic Journal*, 16 out. 2021. Disponível em: <<https://papers.ssrn.com/abstract=3944059>>. Acesso em: 11 jul. 2022.

AZIZ, M. *et al.* Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 3, p. 1620–1630, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26509>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

AZKUR, A. K. *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 75, n. 7, p. 1564–1581, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396996/>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

BALZAN DE OLIVEIRA, A. S.; ANDOLFATTO, D.; FERRAZ, L. O desenvolvimento de vacinas contra COVID-19 no primeiro ano da pandemia: um estudo narrativo. *Revista de Atenção à Saúde*, v. 20, n. 71, 4 jul. 2022.

BERCHE, P. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 18, n. SUPPL. 5, p. 1–6, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-0691.2012.03945.x>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

BIRRA, D. *et al.* COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunologic Research*, v. 68, n. 3, p. 161–168, 1 jun. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7286633/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396996/)>. Acesso em: 15 jan. 2022.

BORDALLO, B. *et al.* Severe COVID-19: What have we learned with the immunopathogenesis? *Advances in Rheumatology*, v. 60, n. 1, 22 set. 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7506814/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

BOTH, L. *Business Intelligence Aplicado em Saúde Pública*. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/sulcomp/article/view/793/744>. Acesso em: 22 ago. 2021.

BRASIL. *L8080*. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm>. Acesso em: 14 ago. 2021.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Boletins Epidemiológicos — Português (Brasil)*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 15 abr. 2021.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Boletim Epidemiológico Covid-19 - Nº 06.pdf — Português (Brasil)*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos/boletim-epidemiologico-covid-19-no-06.pdf/view>. Acesso em: 20 set. 2021a.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Semanal nº 36 de Evidências sobre Variantes de Atenção de SARS-CoV-2. p. 112, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/informes-de-variantes/informe_s36.pdf/view>. Acesso em: 20 jul. 2022.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Nota técnica nº 48/2021 - SECOVID/GAB/SECOVID/MS — Português (Brasil)*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-48-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view>. Acesso em: 21 jul. 2022b.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 - PNO — Português (Brasil)*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>. Acesso em: 24 jul. 2022c.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *SINANWEB - Calendário Epidemiológico*. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/calendario-epidemiologico>. Acesso em: 21 jun. 2021b.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *SRAG 2021 e 2022 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19*. Disponível em: <<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>>. Acesso em: 25 fev. 2022.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Vacinometro COVID-19*. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEMAS_C19_Vacina_v2.html>. Acesso em: 2 jan. 2022d.

BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Covid-19.pdf — Português (Brasil)*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/gestao-do-sus/articulacao-interfederativa/cit/pautas-de-reunioes-e-resumos-cit/2021/outubro/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-covid-19.pdf/view>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

Brazil: Coronavirus Pandemic Country Profile - Our World in Data. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus/country/brazil>>. Acesso em: 28 jul. 2022.

BUTANTAN. *DIZERES DE TEXTO DE BULA-PROFISSIONAL DA SAÚDE vacina adsorvida covid-19 (inativada)*. Disponível em: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/2021.12.07 - Bula profissional da saúde>. Acesso em: 19 dez. 2021a.

BUTANTAN. *Entenda como funciona a tecnologia de vírus inativado usada na CoronaVac*. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-como-funciona-a-tecnologia-de-virus-inativado-usada-na-coronavac>>. Acesso em: 23 jan. 2022b.

CARVALHO, D. C. S. *et al.* Resposta imunológica contra o SRAS-CoV-2: uma revisão entre a resposta do hospedeiro e o vírus. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 10, p. e239108132, 17 set. 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8132>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil*, v. 29, n. 4, p. e2020376, 10 ago. 2020. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RrsqXz/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 31 ago. 2021.

CERQUEIRA-SILVA, T.; ANDREWS, J. J. R. J.; *et al.* 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. v. 22, n. 6, p. 791–801, jun. 2022.

CERQUEIRA-SILVA, T.; KATIKIREDDI, S. V.; *et al.* Vaccine effectiveness of heterologous CoronaVac plus BNT162b2 in Brazil. *Nature Medicine*, v. 28, n. 4, p. 838–843, 2022.

CERVIA, C. *et al.* Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 147, n. 2, p. 545–557.e9, 1 fev. 2021. Acesso em: 17 jan. 2022.

CHUNG, H. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: Test negative design study. *The BMJ*, v. 374, p. 19, 20 ago. 2021.

CONASS. *Painel CONASS COVID-19*. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>>. Acesso em: 22 jun. 2021.

COSTA CLEMENS, S. A. *et al.* Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *The Lancet*, v. 399, n. 10324, p. 521–529, 5 fev. 2022. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673622000940/fulltext>>. Acesso em: 7 jul. 2022.

COTA, W. *Confirmed cases and deaths of COVID-19 in Brazil, at municipal (city) level*. Disponível em: <<https://github.com/wcota/covid19br>>. Acesso em: 1 abr. 2021.

COTA, W. *Monitoramento do número de casos de COVID-19 no Brasil*. Disponível em: <<https://covid19br.wcota.me/>>. Acesso em: 1 set. 2021a.

COTA, W. Monitoring the number of COVID-19 cases and deaths in Brazil at municipal and federative units level TT - Monitorando o número de casos e óbitos por COVID-19 no Brasil em nível municipal e de unidades federativas. *Scielo Preprints*, v. 12, n. 4, p. 336–347, 2020b. Disponível em: <file:///sciELO.php?script=sci_arttext&pid=https://preprints.sciELO.org/index.php/sciELO/preprint/view/362&lang=en>. Acesso em: 1 set. 2021.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 3, p. 181–192, 10 dez. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

DADRAS, O. *et al.* COVID-19 Vaccines' Protection Over Time and the Need for Booster Doses; a Systematic Review. *Archives of Academic Emergency Medicine*, v. 10, n. 1, p. e53–e53, 4 jul. 2022.

DASILVA, M.; PEREZ, C. *Colecciones biológicas - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)_Ciência e tecnologia em saúde para a população brasileira*. Disponível em: <<http://portal.fiocruz.br/es/content/colecciones-biológicas>>. Acesso em: 12 maio 2021.

DE AZEVEDO, T. C. P. *et al.* Efficacy and landscape of Covid-19 vaccines: A review article. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 67, n. 3, p. 474–478, 2021. Acesso em: 7 jul. 2022.

DE FARIA, E. *et al.* Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report. *medRxiv*, p. 2021.04.12.21255308, 15 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.12.21255308v1>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

DONG, M. *et al.* ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 131, p. 110678, 1 nov. 2020.

DROPANN, D. *et al.* *The jamovi project (2022). jamovi (Version 2.2.5)*. [S.l: s.n.], 2022

Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=downloads>>.

FERNANDES, T. M. Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920. *Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920*, 2010. Acesso em: 22 jan. 2022.

FIOCRUZ. *Falta de oxigênio causa mortes e revela colapso em Manaus, que já soma mais de quatro mil mortes em 2021*. Disponível em: <<http://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/50926#:~:text=Falta de oxigênio causa mortes e revela colapso,mil pessoas morreram por Covid-19%2C só em 2021.>>>. Acesso em: 17 abr. 2021.

FRANCIS, M. J. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 48, n. 2, p. 231–241, 1 mar. 2018. Acesso em: 22 jan. 2022.

FRIEDE, R. Uma Reflexão Sobre As Medidas Iniciais Adotadas No Combate À Covid-19 No Brasil. *Revista Augustus*, v. 25, n. 51, p. 15–30, 3 jun. 2020. Disponível em: <<https://revistas.unisuam.edu.br/index.php/revistaaugustus/article/view/598>>. Acesso em: 31 ago. 2021.

G1 et al. Veículos de comunicação formam parceria para dar transparência a dados de Covid-19. Disponível em: <<https://g1.globo.com/politica/noticia/2020/06/08/veiculos-de-comunicacao-formam-parceria-para-dar-transparencia-a-dados-de-covid-19.ghtml>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

GISCARD, S. Painel COVID-19 -> Estatísticas do Coronavírus em Tempo Real - Coronavirus Statistics. Disponível em: <<http://www.giscard.com.br/coronavirus/>>. Acesso em: 6 maio 2021.

GUIHOT, A. et al. Cell-Mediated Immune Responses to COVID-19 Infection. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1662, 3 jul. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7350607/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimm.2020.01662/full)>. Acesso em: 15 jan. 2022.

HARRISON, E.; DRAKE, T.; OTS, R. *finalfit: Quickly Create Elegant Regression Tables and Plots when Modelling*. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/finalfit/index.html>>. Acesso em: 6 abr. 2022.

HIDALGO, B.; GOODMAN, M. Multivariate or Multivariable Regression? *American Journal of Public Health*, v. 103, n. 1, p. 39, 2013.

HIGDON, M. M. et al. A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 Vaccine Efficacy and Effectiveness Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Disease. *Open forum infectious diseases*, v. 9, n. 6, 1 jun. 2022.

HOJYO, S. et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflammation and Regeneration*, v. 40, n. 1, 1 out. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7527296/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimm.2020.01662/full)>. Acesso em: 18 jan. 2022.

IACOBUCCI, G. Covid-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show. *BMJ*, v. 375, p. n3103, 16 dez. 2021.

JAFARZADEH, A. *et al.* Protective Potentials of Type III Interferons in COVID-19 Patients: Lessons from Differential Properties of Type I- And III Interferons. *Viral Immunology*, v. 34, n. 5, p. 307–320, 1 jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147113/>>. Acesso em: 17 jan. 2022.

KATIKIREDDI, S. V. *et al.* Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. *The Lancet*, v. 399, n. 10319, p. 25–35, 1 jan. 2022.

KO, J. H. *et al.* Neutralizing antibody production in asymptomatic and mild COVID-19 patients, in comparison with pneumonic COVID-19 patients. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 7, p. 1–13, 17 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/7/2268/htm>>. Acesso em: 17 jan. 2022.

KUMAR, M. *et al.* A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *Science of the Total Environment*, v. 734, p. 139278, 10 set. 2020. Acesso em: 15 jan. 2022.

KUPEK, E. *et al.* Low COVID-19 vaccination coverage and high COVID-19 mortality rates in Brazilian elderly. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, 10 set. 2021. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rbepid/a/cNrTxfnVbgYjPdrs3bjtHG/?lang=en>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

KWENANDAR, F. *et al.* Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *IJC Heart and Vasculature*, v. 29, p. 100557, 1 ago. 2020. Acesso em: 19 jan. 2022.

LAROCCA, L. M.; ELISA, C. O MUNDO DAS VACINAS – CAMINHOS (DES)CONHECIDOS. *Cogitare Enfermagem - UFPR*, v. 5, n. 2, p. 43–50, 2000.

LI, Y. *et al.* Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatric Pulmonology*, v. 55, n. 5, p. E1–E4, 1 maio 2020. Acesso em: 17 jan. 2022.

LIU, A. *et al.* Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a -COVID-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 12, p. 1703–1705, 1 dez. 2020.

Disponível em:

<<http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X20304110/fulltext>>.

Acesso em: 17 jan. 2022.

LIU, Y. C.; KUO, R. L.; SHIH, S. R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, v. 43, n. 4, p. 328–333, 1 ago. 2020. Acesso em: 15 jan. 2022.

LOPEZ BERNAL, J. *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 7, p. 585–594, 12 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2108891>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 21, p. 1969–1973, 21 maio 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

LV, L. *et al.* Comparative Genomic Analyses Reveal a Specific Mutation Pattern Between Human Coronavirus SARS-CoV-2 and Bat-CoV RaTG13. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 3013, 30 nov. 2020. Acesso em: 30 ago. 2021.

MACHADO, A. *et al.* COVID-19 vaccine effectiveness against laboratory confirmed symptomatic SARS-CoV-2 infection, COVID-19 related hospitalizations and deaths, among individuals aged 65 years or more in Portugal: a cohort study based on data-linkage of national registries February-September 2021. *medRxiv*, p. 2021.12.10.21267619, 14 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267619v1>>. Acesso em: 24 jul. 2022.

MCKECHNIE, J. L.; BLISH, C. A. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host and Microbe*, v. 27, n. 6, p. 863–869, 10 jun. 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7237895/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237895/)>. Acesso em: 16 jan. 2022.

MOLAEI, S. *et al.* The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. *International Immunopharmacology*, v. 92, p. 107051, 1 mar. 2021. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7522676/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522676/)>. Acesso em: 16 jan. 2022.

MonitoraCovid-19. Disponível em: <<https://bigdata-covid19.iciict.fiocruz.br/>>. Acesso em: 12 jun. 2021.

MURALIDAR, S. *et al.* The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, v. 179, p. 85–100, 1 dez. 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7505773/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

NASREEN, S. *et al.* *Effectiveness of mRNA and ChAdOx1 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario*. [S.l.]: Cold Spring Harbor Laboratory, 2021. Disponível em: <http://10.0.4.77/2021.06.28.21259420>.

NI, L. *et al.* Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, v. 52, n. 6, p. 971- 977.e3, 2020. Acesso em: 17 jan. 2022.

OPAS - OMS. *Histórico da pandemia de COVID-19*. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 20 mar. 2021.

OUR WORLD IN DATA. *Coronavirus (COVID-19) Statistics and Research - Our World in Data*. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Acesso em: 2 mar. 2021.

PADDA, I. S.; PARMAR, M. COVID (SARS-COV-2) Vaccine. *StatPearls*, 25 nov. 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33620862>. Acesso em: 23 jan. 2022.

PALACIOS, R. *et al.* Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN Electronic Journal*, 11 abr. 2021. Disponível em: <https://papers.ssrn.com/abstract=3822780>. Acesso em: 21 jul. 2022.

PANNEER SELVAM, S. *et al.* COVID-19 Vaccines and the Efficacy of Currently Available Vaccines Against COVID-19 Variants. *Cureus*, v. 14, n. 5, 12 maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35706739/>. Acesso em: 12 jul. 2022.

PFIZER. *Comirnaty®* | *Pfizer Brasil*. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/bulas/comirnaty>. Acesso em: 23 jan. 2022.

POLACK, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020.

PORTAL G1. *Mortes e casos de coronavírus nos municípios brasileiros*. Disponível em: <<https://especiais.g1.globo.com/bemestar/coronavirus/2021/mapa-cidades-brasil-mortes-covid/pb/joao-pessoa>>. Acesso em: 6 maio 2021.

PORTELA SOUSA, C.; BRITES, C. *Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III*. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. [S.l.]: Brazilian Society of Infectious Diseases. , 30 nov. 2020

PURANIK, A. *et al.* Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *medRxiv*, p. 2021.08.06.21261707, 21 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v3>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

RABAAN, A. A. *et al.* SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*, p. 174–184, 2020.

RAGAB, D. *et al.* The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1446, 16 jun. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7308649/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimm.2020.00446/full)>. Acesso em: 17 jan. 2022.

RANZANI, O. T. *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: Test negative case-control study. *The BMJ*, v. 374, p. 2015, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2015>>.

RODRIGUEZ, L. *et al.* Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Reports Medicine*, v. 1, n. 5, p. 100078, 25 ago. 2020. Acesso em: 15 jan. 2022.

SADOFF, J. *et al.* Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 19, p. 1824–1835, 13 maio 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034201>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

SANTACROCE, L.; CHARITOS, I. A.; DEL PRETE, R. COVID-19 in Italy: An overview from the first case to date. *Electronic Journal of General Medicine*, v. 17, n. 6, p. em235, 8 abr. 2020. Acesso em: 31 ago. 2021.

SANTOS, R. K. P. *et al.* O Padrão Da Resposta Imunológica Humoral Em Pacientes Com Covid-19 Varia Conforme a Severidade Da Doença. 9 jun. 2021, [S.l.]: Revista Multidisciplinar em Saude, 9 jun. 2021. p. 74. Disponível em: <<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/remis/article/view/1151>>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SAYAH, W. *et al.* Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*, v. 141, p. 155428, 1 maio 2021. Acesso em: 18 jan. 2022.

SCHREIBER, G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 30 set. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7561359/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimm.2020.5850342)>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE. *Coronavírus Brasil. Ministério da Saúde*. [S.l.: s.n.], 2021

SE/UNA-SUS, A. *Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença*. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>>. Acesso em: 31 jul. 2021.

SE/UNA-SUS, A.; BRASIL. *Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença*. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>>. Acesso em: 1 ago. 2021.

SHANKS, G. D. COVID-19 versus the 1918 influenza pandemic: Different virus, different age mortality patterns. *Journal of Travel Medicine*, v. 27, n. 5, p. 1–3, 20 ago. 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jtm/article/27/5/taaa086/5850342>>. Acesso em: 31 ago. 2021.

SHEIKH, A.; ROBERTSON, C.; TAYLOR, B. BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness against Death from the Delta Variant. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 23, p. 2195–2197, 2 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2113864>>. Acesso em: 24 jul. 2022.

SHEREEN, M. A. *et al.* COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, v. 24, p. 91–98, 1 jul. 2020. Acesso em: 15 jan. 2022.

SOUZA, T. A. DE; SIQUEIRA, B. S.; GRASSIOLLI, S. *Obesidade, Comorbidades E Covid19: Uma Breve Revisão De Literatura*. Disponível em: <<https://e-revista.unioeste.br/index.php/variasaude/article/view/25403/16033>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

STATACORP. *Stata Statistical Software: Release 17*. College Station, TX: StataCorp LLC. . [S.l: s.n.], 2021

STROHBEHN, G. W. *et al.* COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 109, n. 3, p. 688–696, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.2117>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

SUAREZ CASTILLO, M.; KHAOUA, H.; COURTEJOIE, N. Vaccine effectiveness and duration of protection against symptomatic infections and severe Covid-19 outcomes in adults aged 50 years and over, France, January to mid-December 2021. *Global Epidemiology*, v. 4, p. 100076, dez. 2022.

TANRIOVER, M. D. *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*, v. 398, n. 10296, p. 213–222, 17 jul. 2021. Acesso em: 21 jul. 2022.

TAY, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 6, p. 363–374, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/>>. Acesso em: 15 jan. 2022.

VANDERHEIDEN, A. *et al.* Type I and Type III Interferons Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures. *Journal of Virology*, v. 94, n. 19, 15 set. 2020. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/JVI.00985-20>>. Acesso em: 17 jan. 2022.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, v. 397, n. 10269, p. 99–111, 9 jan. 2021. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673620326611/fulltext>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

WHO. *Background document on the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine: background document to the WHO Interim recommendations for use of Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine*,

17 March 2021. . Geneva PP - Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340180>>.

WU, F.; ZHAO, S.; *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 12 mar. 2020.

WU, F.; WANG, A.; *et al.* Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications. *SSRN Electronic Journal*, 28 mar. 2020. Disponível em: <<https://papers.ssrn.com/abstract=3566211>>. Acesso em: 17 jan. 2022.

ZENG, B. *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, v. 20, n. 1, p. 200, 23 dez. 2022.

ZHAO, Z.; WEI, Y.; TAO, C. *An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. Clinical Immunology*. [S.l.]: Academic Press. . Acesso em: 17 jan. 2022. , 1 jan. 2021

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>>. Acesso em: 30 ago. 2021.

ZHOU, T. *et al.* Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *Journal of Experimental Medicine*. [S.l.]: J Exp Med. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910820/>>. Acesso em: 15 jan. 2022. , 10 set. 2020