

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO E DA ADESÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A
COVID-19 NO BRASIL**

JADHER PERCIO

BRASÍLIA – DF

2022

JADHER PERCIO

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO E DA ADESÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A
COVID-19 NO BRASIL**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical

Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo

BRASÍLIA-DF

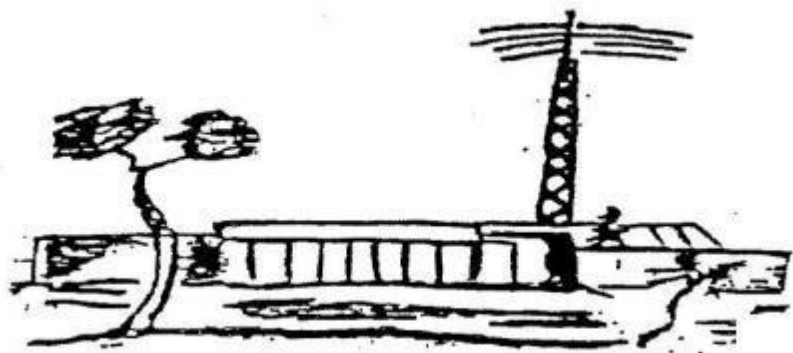
2022

**Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a)**

PP429a Percio, Jader
Avaliação do impacto e da adesão da vacinação contra a
Covid-19 no Brasil / Jader Percio; orientador Wildo
Navegantes de Araújo. -- Brasília, 2022.
121 p.

Tese (Mestrado em Medicina Tropical) -- Universidade de
Brasília, 2022.

1. Covid-19. 2. Pandemia. 3. Vacinas. 4. Programa de
vacinação. 5. Estudos ecológicos. I. Navegantes de Araújo,
Wildo, orient. II. Título.



BANCA EXAMINADORA

Orientador: Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo (Presidente)

Universidade de Brasília (UNB)

Membro externo: Professor Doutor Expedito Luna

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMTSP/USP)

Membro externo: Márcia Tauil

Centro Universitário Unieuro

Membro do PPGMT: Elisabeth Carmen Duarte

Universidade de Brasília (UNB)

Membro suplente: Maria Regina Fernandes de Oliveira

Universidade de Brasília (UNB)

DEDICATÓRIA

A todas as pessoas, famílias e comunidades afetadas pela Covid-19.

Às pessoas e aos profissionais da saúde que defenderam o SUS durante a pandemia de Covid-19.

Aos meus pais, familiares e toda a minha ancestralidade, que contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Aos professores, funcionários e colegas do Núcleo de Medicina Tropical, especialmente à secretária, a Lúcia de Fátima Guedes Martins.

AGRADECIMENTOS

Certa vez, ouvi alguém dizer: “A gratidão é a chave da evolução”. Eu sou muito grato pelas pessoas que ao surgirem na minha vida, abriram as portas do conhecimento, das emoções e dos sentimentos, permitindo que novas e melhores oportunidades surgissem para o meu crescimento.

São muitas as pessoas que contribuíram para o meu progresso. Eu jamais conseguiria citar todas essas pessoas e para não ser injusto, deixando alguém de fora, eu prefiro manifestar a minha gratidão pela vida, pois assim, estarei incluindo a tod@s em um grande abraço fraterno.

Por outro lado, eu não poderia deixar de manifestar minha gratidão por duas corporações que moldaram minha vida acadêmica e profissional: o Sistema Único de Saúde (SUS) e as instituições públicas de ensino e pesquisa que, como a UNB, possuem valores alinhados com o que acredito ser necessário para o progresso da sociedade: universalidade, integralidade, equidade, diversidade, humanização e cientificidade.

A tud@ e a tod@s o meu agradecimento eterno!

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Apresentações e características clínicas das infecções por SARS-CoV-2.....	26
Quadro 2: Vacinas COVID-19 introduzidas no Brasil.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por Covid-19 nos períodos pré e pós-vacinação por faixas etárias segundo o modelo Joinpoint. Brasil, 2020-22	67
Tabela 2: Associação das coberturas vacinais com os indicadores de morbimortalidade por Covid-19 segundo as faixas etárias e no total. Brasil, 2020-22	68
Tabela 3: Pontos de inflexão nas tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por covid-19 para pessoas com 60 anos ou mais. Brasil, 2020-22	77
Tabela 4: Pontos de inflexão nas tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por covid-19 para pessoas de 18 a 59 anos. Brasil, 2020-22	78
Tabela 5 - Distribuição dos municípios por suas características em relação à classificação da taxa de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso para as pessoas com 18 anos ou mais, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).	91
Tabela 6 - Informações descritivas dos clusters municipais com elevadas taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52). (N=29)	93
Tabela 7 - Análise de regressão de Poisson para características municipais associadas às taxas de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).	94
Tabela 8 - Análise de regressão logística para características municipais associadas às taxas de abandono inadequadas ($\geq 5\%$) para os esquemas multidoso das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do vírus SARS-CoV-2 e suas principais proteínas estruturais	23
Figura 2: Casos confirmados de Covid-19 por região e data de notificação, mundialmente, 2020-2022	28
Figura 3: Óbitos confirmados de Covid-19 por região e data de notificação, mundialmente, 2020-2022	28
Figura 4: Distribuição semanal dos casos (A) e óbitos (B) novos por covid-19 a partir do 1º registro, respectivamente, entre as Regiões do Brasil, 2020-22	30
Figura 5: Diferença entre o desenvolvimento tradicional de vacinas e o paradigma pandêmico.....	34
Figura 6: Características das vacinas COVID-19 aprovadas para uso emergencial, mundialmente, até 2022	35
Figura 7: Total de vacinas COVID-19 administradas para cada 100 pessoas, mundialmente, até 20 de setembro de 2022	36
Figura 8: Esquema didático sobre a imunidade de rebanho	37
Figura 9: Tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por Covid-19 e coberturas vacinais contra a Covid-19 para as pessoas com 60 anos ou mais. Brasil, 2020-22.....	64
Figura 10: Tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por Covid-19 e coberturas vacinais contra a Covid-19 para as pessoas de 18 a 59 anos. Brasil, 2020-22	66
Figura 11 - Modelo conceitual.....	83
Figura 12 - Distribuição dos municípios e dos clusters segundo a classificação das taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoses, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52)	92

Figura 13 - Distribuição da densidade da taxa de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).....	103
Figura 14 - Matriz de correlação das variáveis numéricas contínuas: taxa de abandono, IDHM, Índice de GINI e Salas de Vacinação por 10 mil habitantes	104

LISTA DE ABREVIações

BIC3	Bayesian Information Criteria tradicional
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
D1	Primeira dose da vacina contra a COVID-19
D2	Segunda dose da vacina contra a COVID-19
E-SUS APS	Sistema de Informação em Saúde do Ministério da Saúde para Atenção Primária
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IRR	Incidence-rate ratios
EUA	Estados Unidos da América
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNDS	Rede Nacional de Dados em Saúde
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SE	Semana epidemiológica
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VOCs	Variantes de preocupação
VPSM	Varição percentual semanal média
VPS	Varição percentual semanal

ÓRGÃOS FINANCIADORES

Essa tese não teve financiamento de órgãos de fomento.

ÍNDICE

RESUMO	16
ABSTRACT	18
1. INTRODUÇÃO	20
1.1. A Covid-19	21
1.2. Vacinas COVID-19.....	31
1.3. Introdução da vacinação contra a Covid-19 no Brasil.....	39
1.4. Epidemiologia vacinal	45
2. JUSTIFICATIVA	49
3. OBJETIVOS	51
3.1. Geral	51
3.2. Específicos.....	51
4. MÉTODOS	52
4.1. Aspectos Éticos.....	53
5. RESULTADOS	54
5.1. Artigo 1.....	54
Resumo	55
Introdução.....	56
Métodos.....	57
Resultados.....	62
Discussão	68
Conclusão.....	72
Declarações.....	72
Referências	73
Apêndice 1.....	77
Apêndice 2.....	78
5.2. Artigo 2.....	79
Resumo	79
Introdução.....	80
Métodos.....	83
Resultados.....	90

Discussão	96
Conclusão.....	101
Declarações.....	102
Apêndices.....	103
Referências	104
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111

RESUMO

Introdução: a doença pelo novo coronavírus 2019 (Covid-19) foi a responsável pela maior emergência de saúde pública dos últimos séculos. Desde 2020, mundialmente, mais de 607 milhões de pessoas foram confirmados para Covid-19, incluindo mais de 6,5 milhões de mortes. O Brasil foi um dos epicentros da pandemia de Covid-19, ocupando o terceiro lugar em número de casos (mais de 34,6 milhões) e o segundo lugar em mortes (mais de 685 mil) pela doença. Rapidamente, diversas vacinas seguras e eficazes foram desenvolvidas, aprovadas e distribuídas para combater a Covid-19. No entanto, o impacto do programa de vacinação e os fatores associados a adesão a essas vacinas merecem ser melhor compreendidos.

Objetivos: essa tese foi desenvolvida com o intuito de analisar o impacto do programa de vacinação contra a Covid-19, após mais de um ano da sua introdução no Brasil, e investigar os fatores associados à adesão da população às recomendações das autoridades de saúde pública sobre o uso das vacinas COVID-19.

Métodos: foram realizados dois estudos ecológicos. No primeiro estudo foram analisadas as tendências temporais das coberturas vacinais em relação aos indicadores de morbimortalidade pela Covid-19, em duas faixas etárias (18 a 59 anos/60 anos ou mais), pelos modelos de regressão de JoinPoint e de Poisson. Já no segundo estudo foi investigada a associação entre a taxa de abandono dos esquemas vacinais multidoses das vacinas Covid-19 com indicadores geopolíticos, demográficos, econômicos, de desenvolvimento humano e de salas de vacinas por mil habitantes, obtidos no nível municipal. Realizou-se então uma análise espacial para detectar clusters municipais com elevadas taxas de abandono e dois modelos de regressão multivariáveis (Poisson e logística).

Resultados: a variação percentual semanal média (VPSM) dos indicadores de morbimortalidade reduziram após a introdução da vacinação contra a Covid-19: taxa de hospitalização (de 15,3% para -6,0%), gravidade (de 0,4% para -0,2%), letalidade (de 0,3% para -0,2%) e mortalidade (de 20,5% para -4,3%). Os seguintes indicadores estiveram inversamente associados ao aumento das coberturas vacinais contra a Covid-19: hospitalização (IRR: 0,974), mortalidade (IRR: 0,975) e letalidade para as pessoas de 60 anos ou mais de idade (IRR: 0,997). A taxa de abandono média do país foi 7% (\pm 6,0%). Maiores proporções de municípios classificados com taxas de abandono altas foram encontradas entre os da região Norte (69,3%), de pequeno (II) (29,4%), com IDHM baixo (62,5%), apresentando índice de GINI $<$ 0,25 (77,1%) e \leq 1 (uma) sala de vacinação por 10 mil habitantes (24,9%). Foram detectados 29 clusters, o maior deles com o centroide localizado no

estado do Pará (raio: 1.617,1 km), abrangendo 649 municípios e com taxa de abandono vacinal de 12,0%. Nos modelos de regressão finais, todas as variáveis estiveram associadas às taxas de abandono, exceto o número de salas de vacinação por 10 mil habitantes.

Conclusão: o programa nacional de vacinação contra a Covid-19 contribuiu para o controle da morbimortalidade da doença no Brasil. Apesar das ondas epidêmicas que aconteceram devida a predominância de novas variantes e das elevadas taxas de abandono dos esquemas vacinais multidoses, mesmo quando o país alcançou elevadas coberturas vacinais, a carga da doença foi menor após a introdução das vacinas COVID-19. A adesão da população foi fortemente influenciada por diversas questões municipais, tornando imperativa a adoção de medidas de saúde pública para dirimir as inequidades, incluindo o aumento das salas de vacinas para aumentar o acesso da população à essa importante tecnologia em saúde pública.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Covid-19. Pandemia. Vacinas. Programa de vacinação. Estudos ecológicos. Séries temporais. Análise espacial. Brasil.

ABSTRACT

Introduction: the disease caused by the new coronavirus 2019 (Covid-19) was responsible for the greatest public health emergency in recent centuries. As of 2020, worldwide, more than 607 million people have been confirmed for Covid-19, including more than 6.5 million deaths. Brazil was one of the epicenters of the Covid-19 pandemic, ranking third in number of cases (more than 34.6 million) and second in deaths (more than 685 thousand) from the disease. Quickly, several safe and effective vaccines were developed, approved and distributed to fight Covid-19. However, the impact of the vaccination program and the factors associated with adherence to these vaccines deserve to be better understood.

Objectives: this thesis was developed with the aim of analyzing the impact of the vaccination program against Covid-19, after more than a year of its introduction in Brazil, and to investigate the factors associated with the population's adherence to the recommendations of the public health authorities about the use of COVID-19 vaccines.

Methods: the mean weekly percentage change (MSVP) of morbidity and mortality indicators reduced after the introduction of vaccination against Covid-19: hospitalization rate (from 15.3% to -6.0%), severity (from 0.4% to -0.2%), lethality (from 0.3% to -0.2%) and mortality (from 20.5% to -4.3%). The following indicators were inversely associated with increased vaccination coverage against Covid-19: hospitalization (IRR: 0.974), mortality (IRR: 0.975) and lethality for people aged 60 or over (IRR: 0.997). The average dropout rate in the country was 7% ($\pm 6.0\%$). Greater proportions of municipalities classified with high dropout rates were found among those in the North region (69.3%), small (II) (29.4%), with low HDI (62.5%), presenting a GINI index < 0.25 (77.1%) and ≤ 1 (one) vaccination room per 10,000 inhabitants (24.9%). 29 clusters were detected, the largest with the centroid located in the state of Pará (radius: 1,617.1 km), covering 649 municipalities and with a vaccine dropout rate of 12.0%. In the final regression models, all variables were associated with dropout rates, except for the number of vaccination rooms per 10,000 inhabitants.

Results: the average weekly percentage change (VPSM) of morbidity and mortality indicators reduced after the introduction of vaccination against Covid-19: hospitalization rate (from 15.3% to -6.0%), severity (from 0.4% to -0.2%), lethality (from 0.3% to -0.2%) and mortality (from 20.5% to -4.3%). The following indicators were inversely associated with the increase in vaccine coverage against Covid-19: hospitalization (IRR: 0.974), mortality (IRR: 0.975) and lethality for people aged 60 years and over (IRR: 0.997). The North, Northeast and Central-West regions concentrated the largest "cluster" of

municipal areas with high abandonment rates. The risk for high dropout rates increased with the population size of the municipalities. With each increase in the Municipal Human Development Index (IDHM) and in the number of vaccine rooms for every thousand inhabitants, there was a reduction, respectively, of 2% and 18% in vaccine abandonment rates. On the other hand, with each increase in the GINI index, there was a 1% increase in vaccine abandonment rates.

Conclusion: the national vaccination program against Covid-19 contributed to the control of morbidity and mortality from the disease in Brazil. Despite the epidemic waves that occurred due to the predominance of new variants and the high rates of abandonment of multidose vaccine regimens, even when the country reached high vaccine coverage, the disease burden was lower after the introduction of COVID-19 vaccines. Adherence to the population was strongly influenced by several municipal issues, making it imperative to adopt public health measures to resolve inequities, including the increase in vaccine rooms to increase the population's access to this important public health technology.

Keywords: SARS-CoV-2. Covid-19. Pandemic. Vaccines. Vaccination program. Ecological studies. Time series. Spatial analysis. Brazil.

1. INTRODUÇÃO

A doença pelo novo coronavírus 2019 (Covid-19) foi responsável pelo maior desastre biológico que a humanidade viveu nos últimos séculos. Trata-se de uma doença infectocontagiosa de elevada transmissibilidade e morbimortalidade, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2, em inglês).(1)

O SARS-CoV-2 foi descoberto na China no final de 2019 e, rapidamente, disseminou-se por todo o mundo. A infecção causada por esse vírus pode ser assintomática, entretanto, pode culminar em quadro clínico de amplo espectro: variando de sintomas gripais (SG), leves e autolimitados até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), levando a hospitalizações e mortes.(2)

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer por contato direto mediato (pessoa-a-pessoa), por meio da inalação de partículas virais expelidas pelo trato respiratório ou pelo contato indireto, ao tocar em uma superfície contaminada e, em seguida, levar as mãos nos olhos, no nariz ou na boca.(1)

Devida a suscetibilidade geral dos indivíduos, os serviços de saúde foram rapidamente ocupados por pacientes com estados moderados a graves de Covid-19, necessitando de hospitalização e suporte de vida avançado, esgotando-se, rapidamente, a disponibilidade de leitos dos hospitais.(3)

A ausência de medidas farmacológicas, como medicamentos e vacinas, a rápida disseminação do vírus e a elevada carga da doença, motivaram a adoção de medidas não farmacológicas, como o distanciamento social e a etiqueta respiratória, para prevenir e controlar a doença.(4)

Neste sentido, medidas mais drásticas como o *lockdown* – isolamento de um local por um período de tempo determinado que impede, inclusive, o

movimento de pessoas ou cargas – foram recomendadas e adotadas pelas autoridades em saúde pública.(5)

Essas ações tiveram impacto, direto e indireto, em vários aspectos da sociedade, incluindo na economia, na educação, na saúde, na política e mais. Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em janeiro de 2020, que a Covid-19 constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).(5–7)

Ato contínuo, diversos esforços foram realizados, mundialmente, para o desenvolvimento acelerado de medicamentos e vacinas, seguras e eficazes, para combater a pandemia de Covid-19.(8)

1.1. A Covid-19

Antes de 2019, eram conhecidos seis tipos de coronavírus (CoVs) capazes de infectar e causar doenças respiratórias em seres humanos, sendo que dois, por serem mais virulentos, receberam maior atenção da saúde pública: o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV, em inglês) e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV, em inglês).(9)

A primeira epidemia de SARS-CoV iniciou em 2002 na província Guangdong, na China e perdurou até 2004, resultando em mais de 8 mil casos confirmados, incluindo 774 mortes, em pelo menos 29 países.(10)

Em 2012, o MERS-CoV surgiu na Arábia Saudita e causou surtos em 2015, na Coreia do Sul e em 2018, também na Arábia Saudita onde ocorrem casos esporádicos até hoje. Segundo a OMS, entre 2012 e 2022, um total de 2.585 casos foram confirmados para MERS-CoV, incluindo 891 mortes.(11)

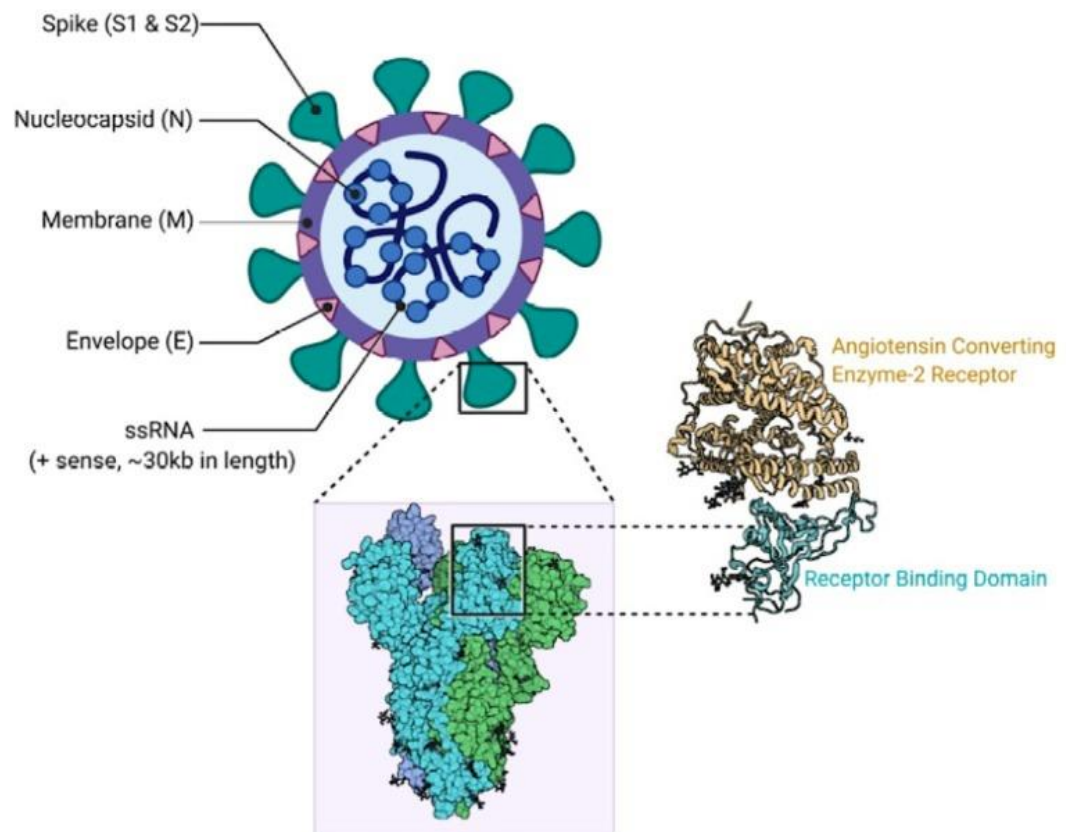
Os primeiros casos de SARS-CoV-2 foram detectados em dezembro de 2019 em Wuhan, na China.(12) Naquela época o vírus ainda era

desconhecido, mas um aglomerado de pessoas doentes que apresentavam sintomas respiratórios semelhantes, chamou a atenção das autoridades de saúde pública, pois a causa da infecção deles já tinha sido descartada para os agentes respiratórios conhecidos e mais comuns.(13)

Rapidamente descobriram que se tratava de um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, e a Covid-19 foi disseminada, mundialmente, de forma tão rápida quanto a sua descoberta.(14) A OMS então declarou a Covid-19 uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020.(13) Até aquele momento, globalmente, já havia mais de 12 mil casos confirmados de Covid-19, incluindo 306 mortes reportados para a OMS.(15)

Os CoVs fazem parte da família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*, cujos membros são envelopados e possuem um genoma simples de RNA não segmentado e de polaridade positiva, medindo em média 30 quilobases. A subfamília *Orthocoronavirinae* engloba quatro gêneros virais: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus; sendo que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 pertencem ao segundo gênero. (16)

A sua partícula viral (vírion) contém quatro proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína spike (S) (Figura 1).(9)



Fonte: Turk J Med Sci. 2020; 50(3): 549-556.

Figura 1: Estrutura do vírus SARS-CoV-2 e suas principais proteínas estruturais

A proteína N, além de formar o nucleocapsídeo e se ligar ao RNA, está envolvida nos processos de replicação viral e na resposta celular do hospedeiro infectado. A glicoproteína S facilita a ligação viral a células suscetíveis, causando a fusão celular e a indução de anticorpos neutralizantes. Alterações na glicoproteína S são responsáveis pela variedade de hospedeiros dos CoVs e pela variedade no tropismo tecidual.(17)

A proteína Spike é o alvo comum para anticorpos neutralizantes e vacinas. Ela se divide em duas subunidades: S1, que é responsável pelo reconhecimento e ligação com o receptor (RBD) da superfície celular e S2,

que é como uma “haste” da estrutura viral, contribuindo para a fusão da membrana.(17)

Já a proteína M tem sido relacionada com a produção de novas partículas virais a partir da sua interação com as células dos hospedeiros. Por outro lado, a função da proteína E ainda é pouco conhecida, podendo estar relacionada ao processo de replicação viral, liberação de novos vírions ou, ainda, na patogênese do vírus.(9,18)

Tanto a imunidade humoral quanto a imunidade celular atuam contra a infecção pelo SARS-CoV-2. A imunidade humoral funciona produzindo anticorpos neutralizantes para limitar a reinfecção mirando antígenos virais. Contudo, as proteínas virais (M, N e S) podem bloquear a resposta antiviral inata do hospedeiro por diversos mecanismos, incluindo a exaustão imunológica, as mutações virais e o desvio imunológico.(19)

Os vírus RNA se caracterizam pela introdução aleatória de mutações no seu genoma durante a replicação viral. Com a propagação acelerada e a replicação viral, a infecção constante aumenta a possibilidade de mutação adaptativa do vírus. Com isso, as novas variantes do SARS-CoV-2 podem desenvolver diferentes características epidemiológicas, imunológicas ou patogênicas.(20)

A OMS desenvolveu um esquema de classificação de variantes em duas categorias: i) variantes de preocupação (VOC, em inglês) – podem causar mudanças preocupantes no comportamento epidemiológico da Covid-19 (maior transmissibilidade, patogenicidade ou virulência, por exemplo); e ii) variantes de interesse (VOI, em inglês) – mutações previsíveis que podem apresentar um risco repentino para a saúde global.(20)

Em comparação com o SARS-CoV e o MERS-CoV, o SARS-CoV-2 possui maior capacidade de transmissão ($R_0 = 2$ a 3). (21) A principal diferença entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 é uma mutação estrutural na glicoproteína S e na proteína N. Alguns estudos sugerem que essa mutação

aconteceu nos morcegos dada à similaridade do SARS-CoV-2 com o bat-CoV (82%).(22)

Sabe-se que alguns CoVs têm os animais, silvestres ou domésticos, como reservatórios naturais ou intermediários, respectivamente, que permitiram a transmissão acidental dos animais para os seres humanos (zoonose).(23)

Contudo, a origem do SARS-CoV-2 não está completamente estabelecida e diversas hipóteses, incluindo a sua criação em culturas de células de laboratório, têm sido investigadas.(9)

O SARS-CoV-2 pode infectar os seres humanos a partir da sua interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) recombinante, presente nos pneumócitos tipo 1 e 2 em todo o trato respiratório, mas também encontrado nos enterócitos do intestino delgado, nas artérias e nas veias de todos os tecidos humanos. Essa distribuição do ECA2 explica o amplo tropismo tecidual do SARS-CoV-2 e o espectro de manifestações clínicas que caracterizam a Covid-19.(16)

O período de incubação da Covid-19, ou seja, o tempo decorrido entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a manifestação dos primeiros sinais e sintomas, é em média 5,2 dias, podendo chegar até 14 dias no máximo. Contudo, a maior parte das pessoas infectadas será assintomática.(24)

Estima-se que a proporção de pessoas assintomáticas corresponda a, aproximadamente, 60% dos infectados pelo SARS-CoV-2. Contudo, mesmo sem apresentar sintomas, essas pessoas são potencialmente transmissoras do vírus e, pela dificuldade de diagnóstico e isolamento, contribuíram para a disseminação da pandemia de Covid-19.(24,25) Por outro lado, há um amplo espectro da apresentação clínica da Covid-19 (Quadro 1).

Quadro 1: Apresentações e características clínicas das infecções por SARS-CoV-2

Apresentação	Características clínicas
Assintomático	Ausência de sintomas clínicos e de achados em exames de imagem do tórax
Leve	Sintomas como febre, fadiga, tosse, anorexia mal-estar, mialgia, dor de garganta, congestão nasal, cefaleia e exames de imagem sem alterações no tórax
Moderado	Sintomas leves ou moderados e imagem de tórax característica de pneumonia leve
Grave	Sintomas respiratórios associados a: falta de ar, taquipneia (30 ou mais respirações/min), saturação de oxigênio <94% em repouso ou $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa). Exames de imagem do tórax mostram lesões progressivas (> 50%) dentro de 24-48h
Crítico	Progressão rápida da doença associada a: insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica, choque, falência de outros órgãos, necessidade de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Fonte: Adaptado de J Microbiol Immunol Infect. 2021 fevereiro; 54(1): 12–16.(24)

Uma metanálise que incluiu 212 estudos de 11 países/regiões envolvendo 281.461 pacientes, analisou as características clínicas, os fatores de risco e os desfechos relacionados com Covid-19. No geral, 51,8% eram do sexo masculino e a média de idade foi 46,7 anos. Com relação à evolução e os desfechos dos pacientes com Covid-19, estimou-se que 10,96% (Intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 6,6% a 17,6%) foram admitidos em UTI, 7,1% (IC 95%: 4,5% a 11,0%) necessitaram de ventilação mecânica, 22,9% (IC 95%: 13,3% a 36,5%) desenvolveram doença grave e a mortalidade foi 5,6% (IC 95%: 4,2% a 7,5%).(26)

Apesar da suscetibilidade ser geral para a infecção pelo SARS-CoV-2, alguns grupos populacionais apresentaram maior vulnerabilidade em relação à Covid-19. Imunossupressão subjacente, diabetes e câncer foram mais fortemente associados à doença grave, enquanto idade avançada, sexo masculino, diabetes e hipertensão também foram associados a maior letalidade. Sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal) e respiratórios (falta de ar, dor no peito) também foram associados à gravidade, enquanto pneumonia e falência de órgãos-alvo foram associadas à letalidade.(26)

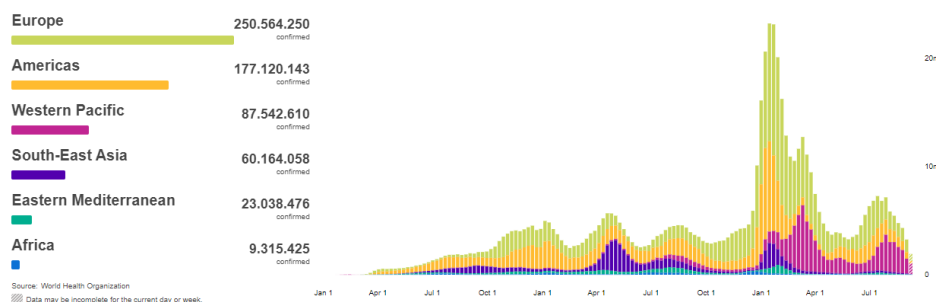
Após a declaração da ESPII pela OMS foi observado, mundialmente, o aumento progressivo no número de casos e mortes pela Covid-19. No primeiro ano de pandemia de Covid-19, diversos estudos foram realizados, mundialmente, para estimar a soroprevalência de anticorpos pela infecção pelo SARS-CoV-2. Uma metanálise que identificou 968 estudos incluindo 9,3 milhões de participantes em 74 países, estimou a prevalência mediana de 4,5% (intervalo interquartil: 2,4% a 8,4%), variando conforme a população-alvo (0,6% no período perinatal a 59% em pessoas vivendo em instituições de longa permanência). Em 2020, considerando a população global, estimou-se que 263 milhões de pessoas foram expostas ou infectadas pelo SARS-CoV-2. (27,28)

Após mais de dois anos de pandemia, até 15 de setembro de 2022, globalmente, foram confirmados mais de 607 milhões de casos confirmados de Covid-19, incluindo mais de 6,5 milhões de mortes segundo a OMS.(15)

A Região da Europa acumulou o maior número de casos (n=250.564.250), seguida da Região das Américas (n=177.120.143), sendo que temporalmente o predomínio de casos variou entre as regiões do mundo (Figura 2).

Os picos epidêmicos observados coincidem com o período em que predominou a circulação de novas variantes do SARS-CoV-2, especialmente: a Beta (B.1.351) a partir de maio de 2020 na África do Sul, a Alpha (B.1.1.7)

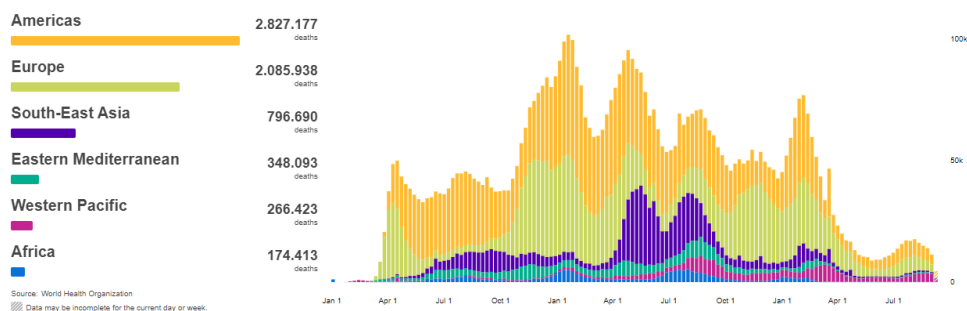
a partir de setembro de 2020 na Europa, a Gama (P.1) a partir de novembro de 2020 no Brasil e a Ômicron (B.1.1.529) a partir de novembro de 2021 na África do Sul e na Europa.(20,29)



Fonte: Organização Mundial da Saúde (Disponível em: <https://covid19.who.int/> / Acesso em: 15/09/2022)

Figura 2: Casos confirmados de Covid-19 por região e data de notificação, mundialmente, 2020-2022

Por outro lado, a Região das Américas acumulou o maior número de mortes (n=2.827.177), seguida da Região da Europa (n=2.085.938), sendo que temporalmente o predomínio de mortes variou entre as regiões do mundo (Figura 3).



Fonte: Organização Mundial da Saúde (Disponível em: <https://covid19.who.int/> / Acesso em: 15/09/2022)

Figura 3: Óbitos confirmados de Covid-19 por região e data de notificação, mundialmente, 2020-2022

O Brasil confirmou, em 26 de fevereiro de 2020, o primeiro caso de Covid-19 em São Paulo. Tratava-se de um homem de 61 anos com histórico recente de viagem para Itália, na Europa.(30) O Ministério da Saúde, em conjunto com as secretarias estaduais e municipais de saúde, já vinha se organizando, desde a declaração da OMS, para enfrentar a pandemia de Covid-19.(31)

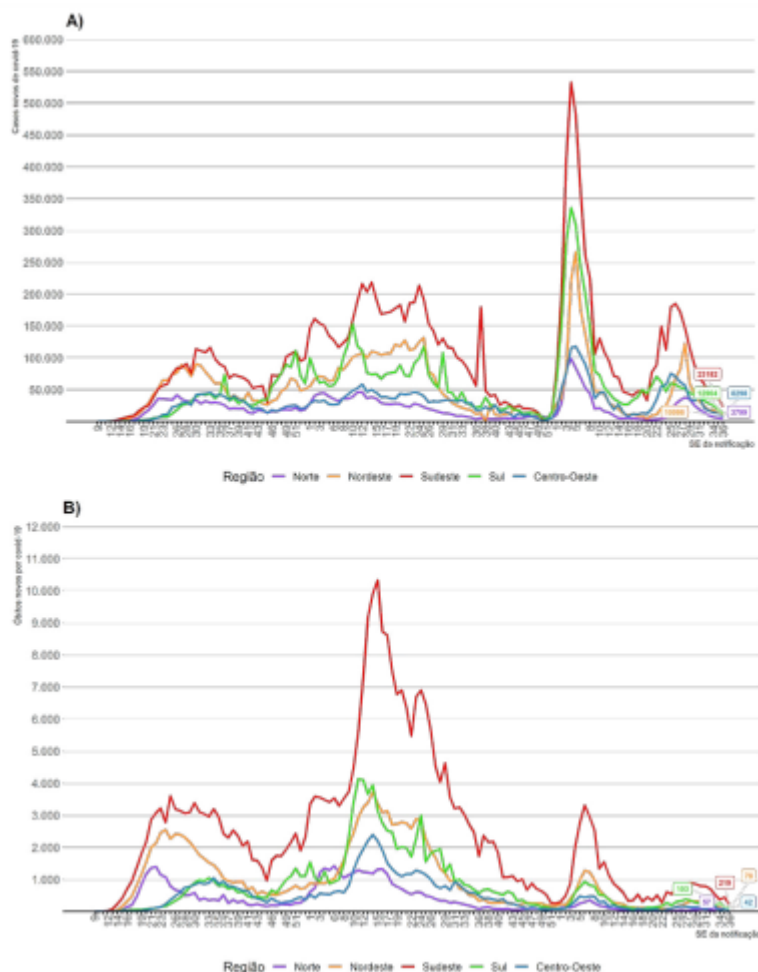
Entretanto, a Covid-19 encontrou no Brasil um campo fértil para a sua disseminação. A população brasileira, de acordo com estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é de 215.110.073 habitantes, a quinta maior do mundo. Territorialmente, o Brasil ocupa 47% da área da América do Sul, e faz fronteira com nove países, exceto Equador e Chile. Economicamente, apesar de o país possuir um dos maiores PIBs (Produto Interno Bruto) do mundo (US\$ 2,2 trilhões), o seu *PIB per capita* é baixo, caracterizando o perfil subdesenvolvido emergente do país.(32)

Por outro lado, a epidemia evidenciou a importância do Sistema Único de Saúde (SUS), política de proteção social adotada no Brasil, promulgada pela Constituição Federal (Lei Nº 8.080/1988), onde as pessoas têm acesso gratuito, universal e integral a serviços de assistência, diagnóstico, tratamento, prevenção, recuperação e promoção da saúde, em todos os níveis de atenção – primária, secundária ou terciária; incluindo as ações de vigilância em saúde e imunização.(33)

O Brasil, até 16 de setembro de 2022, acumulou mais de 34,6 milhões de casos confirmados de Covid-19, incluindo mais de 685 mil mortes. Em números absolutos, mundialmente, o Brasil ocupa o terceiro lugar em número de casos, ficando atrás dos Estados Unidos da América (EUA) (n=94.237.260) e da Índia (n=44.522.777), e em segundo lugar em mortes, ficando atrás apenas dos EUA (n=1.041.323). (15)

A distribuição dos casos e das mortes por Covid-19, segundo as cinco regiões geopolíticas do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul),

ocorreu de forma heterogênea, sendo que a maior carga da doença foi observada no Sudeste e no Sul do país (Figura 4).(34)



Fonte: BRASIL (2022)(34)

Figura 4: Distribuição semanal dos casos (A) e óbitos (B) novos por covid-19 a partir do 1º registro, respectivamente, entre as Regiões do Brasil, 2020-22

A Covid-19, até recentemente, era desconhecida da humanidade. Por conseguinte, não existia uma terapia antiviral específica para combater a pandemia. Com isso, os tratamentos iniciais para a doença eram, principalmente, os de alívio para os sintomas e os de suporte de vida avançada. Contudo, imunoterápicos (plasma e anticorpos de pacientes convalescentes) e drogas antivirais foram desenvolvidas, testadas e usadas durante a pandemia.(35)

As vacinas, por outro lado, por representarem uma das principais medidas em saúde pública para a prevenção e o controle de diversas doenças, evitando cerca de 2 a 3 milhões de adoecimentos anualmente, e contribuírem para o fortalecimento da saúde e da economia global; tornaram-se a principal tecnologia a ser considerada para combater, rapidamente, a pandemia de Covid-19.(36)

1.2. Vacinas COVID-19

As vacinas são produtos biológicos que desenvolvidos para induzir com segurança uma resposta imune capaz de gerar proteção contra infecções e doenças de interesse em saúde pública.(37)

Em geral as vacinas podem ser classificadas em três categorias:(8)

- Vacinas de 1ª geração: são aquelas que usam os agentes etiológicos (vírus ou bactérias, por exemplo), mortos ou vivos (atenuados ou inativados), podendo estimular todas as respostas necessárias para uma forte resposta imune;
- Vacinas de 2ª geração: em substituição aos agentes etiológicos, por meio de biologia molecular, utilizam-se segmentos, subunidades de proteínas ou proteínas virais inteiras que são extraídas dos patógenos. Com a ausência de qualquer material genético na sua formulação, impedindo a replicação viral, as vacinas recombinantes agem como partículas semelhantes aos vírus;
- Vacinas de 3ª geração: também conhecidas como vacinas genéticas, são baseadas em material genético (DNA ou RNA). Em vez de produzir proteínas virais ou patógenos em laboratório, essa plataforma consiste de plasmídeos que, em contato com o receptor, irão codificar uma proteína alvo, no caso do SARS-CoV-2, por exemplo, o alvo foi a proteína S, responsável pela entrada do vírus na célula do hospedeiro.

Após a aplicação dessas vacinas, as células hospedeiras leem as instruções genéticas e produzem a proteína alvo, produzindo um antígeno *in vivo*, que provoca uma resposta imune.

As vacinas COVID-19 foram desenvolvidas em diversas plataformas, incluindo de subunidades de proteínas, de partículas semelhantes a vírus, de DNA, de RNA, de vetores virais, de vírus totalmente inativados e de vírus vivos atenuados.(38)

As novas plataformas de vacinas, como as de ácido nucleico e de vetores virais, tornaram-se as principais apostas no desenvolvimento das vacinas COVID-19. Isso se deveu à capacidade dessas vacinas serem desenvolvidas usando apenas informações de sequências genéticas. Essas novas plataformas são, com isso, altamente adaptáveis aos agentes emergentes, e seu perfil de segurança e eficácia já tinham sido estudados em recentes surtos de influenza, Ebola e Zika.(39)

O desenvolvimento de vacinas é um processo demorado e caro. Antes da pandemia de Covid-19, o desenvolvimento de uma nova vacina levaria entre cinco a 10 anos, incluindo os testes clínicos, os processos e aprovação regulatória e a fabricação em quantidade suficiente de doses de vacina para distribuição em massa.(8)

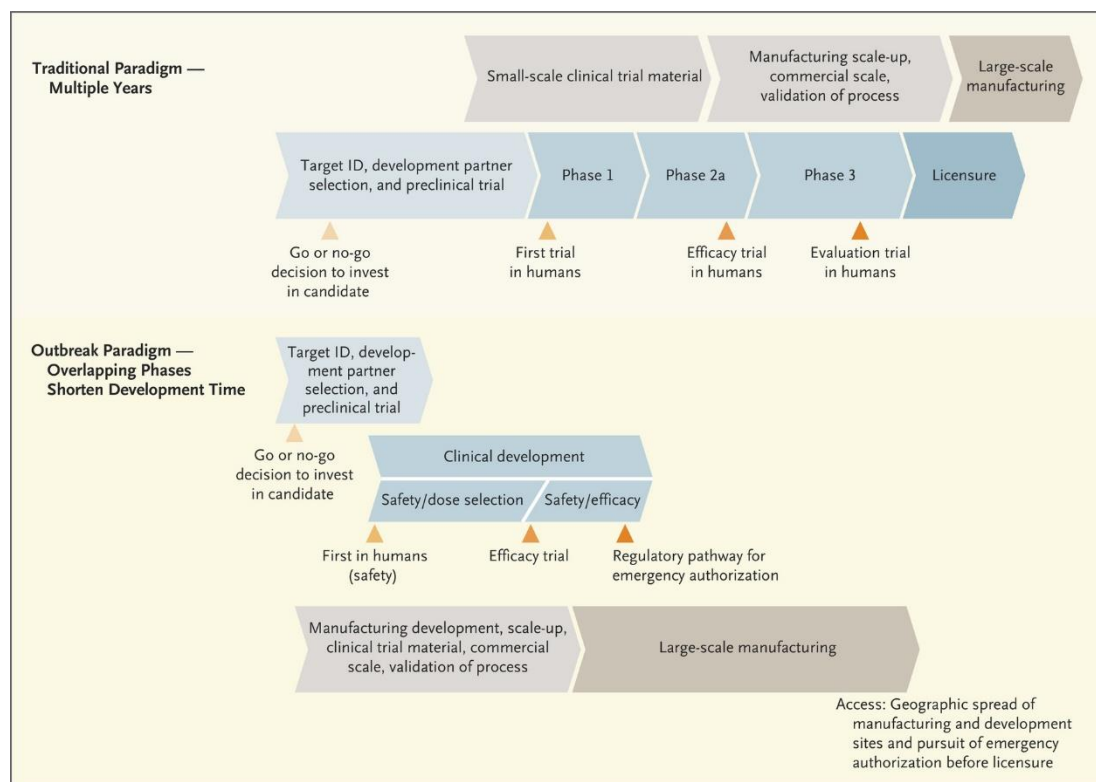
As fases de desenvolvimento das vacinas incluem:(40)

- Ensaio pré-clínico: geralmente começa em modelos *in vitro* e em animais (de pequenos a grandes mamíferos), visa avaliar a toxicidade e a indução de resposta imune protetora.
- Ensaio clínico da fase I: é o primeiro passo na avaliação das vacinas em pessoas, envolvendo uma a várias dezenas de voluntários saudáveis, que visa avaliar a segurança e a resposta imune em curto prazo.

- Ensaios clínicos da fase II: continuam avaliando a segurança e as respostas imunológicas, mas em um número maior e mais diversificado de pessoas voluntárias (uma a várias centenas).
- Ensaios clínicos da fase III: visam avaliar a segurança e a eficácia (o quanto uma vacina realmente funciona) das vacinas em dezenas de milhares de pessoas voluntárias. Os voluntários são divididos em grupos conforme a intervenção realizada (vacina ou placebo) e seguidos para ver quantos em cada grupo irão adoecer em curto e longo prazo.
- Processo de aprovação regulatória: cada país tem um processo de aprovação regulatória para vacinas. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é responsável pela regulação das vacinas. Em situações de elevada morbimortalidade em que há uma boa razão científica para acreditar que vacina é segura e pode contribuir para prevenir e controlar a doença, as autoridades regulatórias podem autorizar o seu uso por meio de uma Autorização de Uso Emergencial (AUE), mesmo que a prova definitiva da eficácia da vacina não seja totalmente conhecida. Os requisitos para a concessão do registro são mais complexos que os exigidos na autorização para uso emergencial, e atesta que a vacina não se encontra mais na fase experimental.
- Dimensionamento da fabricação de vacinas: a ampliação da fabricação das vacinas acontece, normalmente, ao fim do processo regulatório devido ao enorme investimento necessário. No Brasil, a Anvisa inspecionará as instalações das fábricas de vacinas.
- Monitoramento pós-licença (fase IV): alguns efeitos colaterais muito raros só irão ser detectados após a aplicação em massa das vacinas. Por isso, é extremamente importante continuar o monitoramento da segurança das vacinas licenciadas por meio da farmacovigilância.

Devido ao alto custo e a elevada probabilidade de falha, geralmente, o desenvolvimento das vacinas segue uma sequência linear de etapas, com várias pausas para análise e avaliação do processo de fabricação. Durante

uma emergência em saúde pública, o desenvolvimento de vacinas requer uma quebra de paradigmas, com um início rápido e muitas etapas sendo realizadas em paralelo antes de confirmar um resultado bem-sucedido, resultando em risco financeiro elevado (Figura 5).(41)



Fonte: N Engl J Med 382;21 nejm.org May 21, 2020(41)

Figura 5: Diferença entre o desenvolvimento tradicional de vacinas e o paradigma pandêmico

Várias vacinas foram desenvolvidas e testadas em estudos pré-clínicos para combater o SARS-CoV e o MERS-CoV. Contudo, poucas propostas passaram para os ensaios clínicos e nenhuma foi aprovada para uso pelas agências reguladoras. Contudo, esses estudos prévios não foram perdidos, eles foram aproveitados para subsidiar o desenvolvimento acelerado e urgente das vacinas COVID-19. (38)

Estudos mostraram que os anticorpos gerados contra a proteína S são duradouros e imunodominantes em pacientes recuperados de SARS. Além

disso, descobriu-se que o anticorpo contra a proteína spike (anti-S) pode neutralizar o SARS-CoV e o MERS-CoV, gerando respostas imunes potentes e efeitos protetores em animais e humanos. Esses resultados tornaram a proteína S o principal alvo das vacinas COVID-19. (38,42,43)

Até 20 de setembro de 2022, 371 vacinas candidatas para combater a Covid-19 foram registradas mundialmente, sendo que 199 (53,6%) estavam em fase de desenvolvimento pré-clínico e 172 (46,4%) em fase de ensaio clínico. As vacinas em desenvolvimento clínico se encontravam nas seguintes fases: 54 (31,4%) na fase I, 31 (18,0%) na fase I/II, 14 (8,1%) na fase II, 14 (8,1%) na fase II/III, 46 (26,7%) na fase III e 11 (6,4%) na fase IV.(44)

As características das vacinas autorizadas para uso emergencial, mundialmente, estão listadas na Figura 6.(45)

Sr. no	Vaccine name	Manufacturer	Types of vaccine	Country of origin	Dose	Storage (°C)	Efficacy
1.	BNT162b2 (Community)	Pfizer-BioNTech	mRNA	Germany, United States	2	-80 to -60	95%
2.	mRNA-1273	Moderna	mRNA	United States	2	-25 to -15	94.5%
3.	Ad26.COV2.S	Janssen (Johnson & Johnson)	Viral vector	United States, Netherlands	1	2-8	66.3%
4.	AZD1222 (Vaxzevria) (Covishield)	Oxford-AstraZeneca	Viral vector	United Kingdom, Sweden	2	2-8	81.3%
5.	Ad5-nCov	CanSino	Viral vector	China	1	2-8	65.28%
6.	Sputnik V	Gamaleya	Viral vector	Russia	2	-18.5 (2 year)	91.6%
7.	Covaxin	Bharat Biotech	Inactivated	India	2	2-8 (6 month)	80.6%
8.	BBIBP-CorV	Sinopharm (Beijing)	Inactivated	China	2	2-8	79.34%
9.	NVX-CoV2373	Novavax	Protein subunit	United States	2	2-8 (6 month) -20 (2 year)	96.4%
10.	Inactivated (Vero Cell)	Sinopharm (Wuhan)	Inactivated	China	2	2-8	72.51%
11.	CoronaVac	Sinovac	Inactivated	China	2	2-8	50.38%
12.	CoviVac (KoviVac)	Chumakov Center	Inactivated	Russia	2	2-8	Unknown
13.	QazCovid-in (QazVac)	Kazakhstan RIBSP	Inactivated	Kazakhstan	2	2-8	Unknown
14.	RBD-dimer	Anhui Zhifei Longcom	Protein subunit	China	3	2-8	Unknown
15.	EpiVacCorona	FBRI	Protein subunit	Russia	2	2-8	Unknown

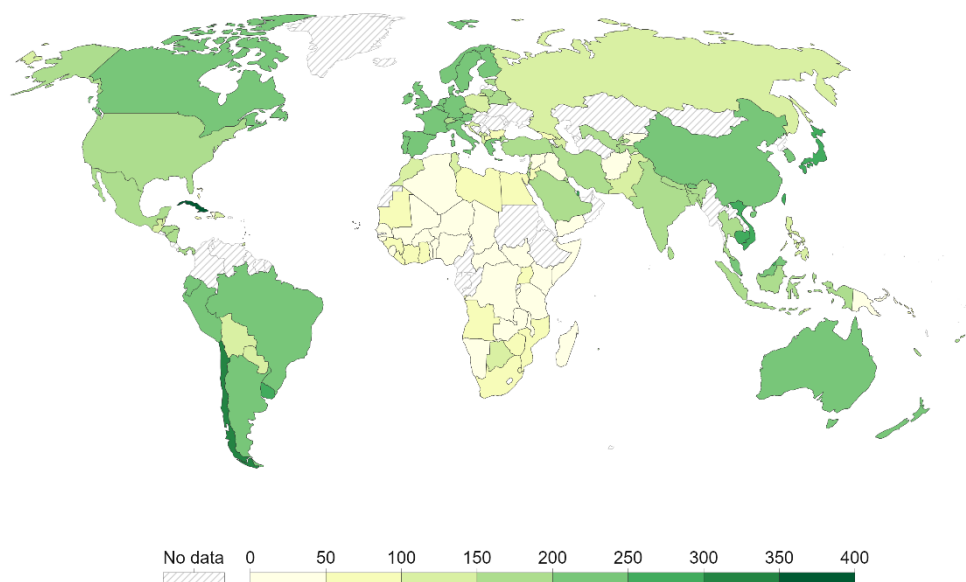
Fonte: Journal of Infection and Public Health 15 (2022) 228–240

Figura 6: Características das vacinas COVID-19 aprovadas para uso emergencial, mundialmente, até 2022

Em 2 de dezembro de 2020, após um ano da descoberta do SARS-CoV-2 e em menos de um ano da pandemia de Covid-19, o Reino Unido foi o primeiro país a dar uma AUE para uma vacina COVID-19 (BioNTech/Pfizer), seguido de outros países em todo o mundo. Depois, em 31 de dezembro de 2021, a OMS incluiu essa vacina na Lista de Uso Emergencial (LUE),

acelerando o processo de autorização das demais vacinas em todo o mundo.(46)

Considerada a maior campanha de vacinação da história, até 20 de setembro de 2022, mundialmente, um total de 12.640.866.343 doses de vacinas COVID-19 já tinham sido administradas em 184 países (Figura 7) – cerca de 6,98 milhões de doses aplicadas diariamente; totalizando cerca de 67,9% da população mundial com pelo menos uma dose de vacina COVID-19. (15)



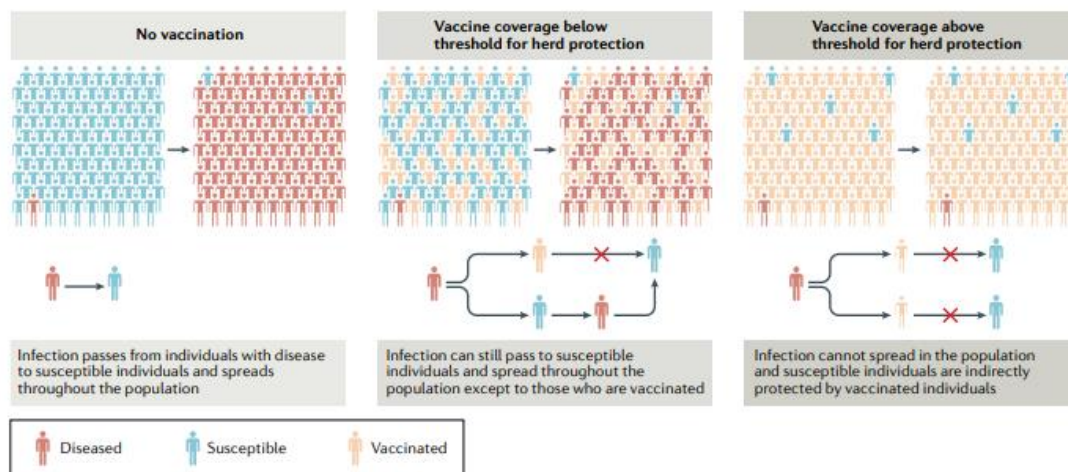
Fonte: Our World Data(47)

Figura 7: Total de vacinas COVID-19 administradas para cada 100 pessoas, mundialmente, até 20 de setembro de 2022

Considerando o número básico de reprodução do SARS-CoV-2 (R_0 : 2,5 a 5,8), e a eficácia das vacinas COVID-19, que variaram de 60% a 95%, estimou-se entre 60 a 83% a imunidade de rebanho necessária para controlar o SARS-CoV-2.(48)

As vacinas não conferem proteção direta a todos os indivíduos de uma população, pois algumas pessoas não serão vacinadas (por diversos motivos)

e outros, mesmo que vacinados, não vão desenvolver uma resposta imune satisfatória. Contudo, se uma população estiver suficientemente vacinada, a transmissão do agente pode ser interrompida e a incidência da doença pode cair rapidamente, devida a imunidade de rebanho que é o resultado da proteção indireta das pessoas suscetíveis (Figura 8).



Fonte: NaTure RevleWS ImmUnology Reviews vol 21 Feb 2021 p 90(37)

Figura 8: Esquema didático sobre a imunidade de rebanho

As vacinas COVID-19 mudaram, rapidamente, o curso da pandemia. Nos países que atingiram os mais altos níveis de vacinação, as taxas de hospitalização e de mortalidade passaram a diminuir. Contudo, durante o progresso da vacinação, algumas situações contribuíram para a reemergência da Covid-19, observadas pelas ondas epidêmicas, conforme a seguir:(49)

1. Emergência de novas variantes, como a Delta e a Ômicron, que pelas mutações estruturais dos vírus SARS-CoV-2, inclusive na proteína S (alvo das principais vacinas), podem escapar da imunidade adquirida (via vacina ou infecção natural), o que pode ter contribuído para diminuir a efetividade das vacinas COVID-19;(45)
2. A redução das hospitalizações e das mortes por Covid-19 mudou a percepção de risco da população que, para recuperar

a economia e retornar aos hábitos pré-pandêmicos, fez com que os governos flexibilizassem as medidas não farmacológicas, que já tinham se mostrado efetivas para reduzir o risco da Covid-19, como o uso de máscaras (RR: 0,47, IC 95%: 0,29 a 0,75, $I^2=84\%$), a lavagem das mãos (RR: 0,47, IC 95%: 0,19 a 1,12, $I^2=12\%$) e o distanciamento social (RR: 0,75, IC 95%: 0,59 a 0,95, $I^2=87\%$);(50)

3. O nível de proteção proporcionado pela vacinação pode ser afetado por diversos fatores, incluindo fatores genéticos, ambientais, idade, gestação, comorbidades, exposição prévia ao antígeno, as condições da rede de frio etc;(37)
4. O tempo de duração da imunidade adquirida pelas vacinas COVID-19 (esquema vacinal completo), em média, foi estimado em quatro a seis meses, diminuindo a sua eficácia em até 21 pontos percentuais (IC 95%: 13,9 a 29,8) após esse período;(51,52)
5. Os indivíduos com 60 anos ou mais e as pessoas com comorbidades foram as mais afetadas nesse período. Esse grupo de pessoas, além da imunodeficiência adquirida pela condição de ciclo de vida, foi um dos primeiros selecionados para receber as vacinas COVID-19, devido ao maior risco de morbimortalidade pela doença.(53)
6. A hesitação vacinal, processo de recusa ou atraso na aceitação de vacinas, motivada pelos movimentos anti-vacinas, pela propagação de teorias da conspiração, de desinformação, de mitos e “fake news”, gerou a “pandemia dos não vacinados – mais de 90% dos quadros clínicos graves e das mortes por Covid-19, naquele momento, ocorriam em pessoas não vacinadas ou com esquema vacinal incompleto.(54,55)

Com isso, diversos estudos foram realizados para avaliar a efetividade de doses de reforço aos esquemas primários de vacinação, visando aumentar

a imunogenicidade das vacinas COVID-19. Doses adicionais aos esquemas básicos de vacinação passaram então a ser recomendadas para aplicação em determinados grupos prioritários, mundialmente, a partir de agosto de 2021.(56)

O objetivo da vacinação é proteger quem está sob risco de adoecer, logo, as vacinas só funcionam se forem usadas. No contexto da pandemia de Covid-19, os Programas Nacionais de Imunização (PNI) se depararam com diversos desafios para garantir a implantação das vacinas COVID-19, que vão desde as péssimas condições de infraestrutura e subfinanciamento até a hesitação vacinal e a disponibilidade mundial de vacinas e insumos.(37)

O acesso às vacinas, no âmbito coletivo, tem sido influenciado por diversos fatores econômicos, de infraestrutura na área da saúde, e de desenvolvimento humano, que se mostraram determinantes em países que, rapidamente, atingiram elevadas coberturas vacinais contra a Covid-19.(57,58)

1.3. Introdução da vacinação contra a Covid-19 no Brasil

A vacinação contra a Covid-19 no Brasil teve início em 17 de janeiro 2021, depois da aprovação, pela Anvisa, da autorização temporária de uso emergencial da vacina Coronovac, desenvolvida pela farmacêutica Sinovac em parceria com o Instituto Butantan e da vacina Covishield, produzida pela farmacêutica Serum Institute of India, em parceria com a AstraZeneca/Universidade de Oxford/Fiocruz.(59)

A Coronovac foi uma das primeiras vacinas COVID-19 a serem utilizadas na China. Trata-se de uma vacina de vírus inativado, primariamente aplicada em duas doses (2 a 4 semanas de diferença, para adultos e 28 dias, para crianças) por injeção intramuscular, e é de armazenamento refrigerado (2 a 8°C). Os ensaios clínicos de Fase 3 dessa vacina foram realizados no

Brasil, Indonésia, Turquia e no Chile. No Brasil, a eficácia contra a infecção foi 50% e contra a doença grave chegou a 100%. Na Turquia, a eficácia contra a Covid-19 foi de 83,5%. No Chile, a eficácia contra a doença leve foi 67% e contra a hospitalização 85%. Os estudos relacionados a essa vacina demonstraram a proteção contra a Covid-19, contudo encontraram diferentes resultados, em parte, porque realizaram diferentes desenhos de estudo.(60)

Em julho de 2021, um estudo foi publicado demonstrando a diminuição da imunidade conferida pela Coronavac, após seis meses da segunda dose e que uma dose de reforço seria necessária para restaurar altos níveis de anticorpos contra o SARS-CoV-2.(61)

No Brasil, apesar da AUE conferida pela Anvisa, a Coronavac ainda não tinha recebido o seu registro comercial até setembro de 2022. Inicialmente aprovada para pessoas de 18 anos ou mais de idade, em 20 de janeiro de 2022, ela teve seu uso aprovado para crianças de seis a 17 anos. Em 13 de julho de 2022 a Coronavac foi aprovada para uso em crianças de três a cinco anos.(62)

Já a Covishield foi baseada em uma plataforma de vacinas que os pesquisadores de Oxford vinham desenvolvendo há anos para outras doenças. Em 12 de março de 2021 ela obteve da Anvisa o seu registro de comercialização no Brasil. Trata-se de uma vacina de vetor viral em que um tipo de adenovírus recombinante foi projetado para transportar genes da proteína S do SARS-CoV-2. O esquema primário é de duas doses (4 a 12 semanas de diferença), para pessoas de 18 anos ou mais apenas, aplicada pela via intramuscular, e é de armazenamento refrigerado (2 a 8°C). Os estudos de Fase III, realizados no Brasil, África do Sul e Reino Unido, mostraram que a sua eficácia contra a Covid-19 foi 70,4% (IC 95%: 54,8% a 80,6%).(63,64)

Com o surgimento das VOCs em 2021, a Covishield mostrou-se mais vulnerável do que as vacinas de outras plataformas. Sua eficácia foi estimada em 67% contra a infecção pela variante Delta. Além disso, sua eficácia

diminuiu para 40% após três meses da segunda dose, diminuindo consideravelmente após seis meses. Contudo, estudos demonstraram que uma dose de reforço da Vacina Covishield poderia gerar fortes respostas imunes contra o SARS-CoV-2. (65,66)

A Anvisa aprovou, em 23 de fevereiro de 2021, o registro da vacina COVID-19 da Pfizer-BioNTech. Contudo, essa vacina só passou a ser aplicada no país em 29 de abril de 2021, devido ao preparo que foi necessário para a sua introdução no país.(67) Trata-se de uma vacina que utiliza a plataforma genética de RNA mensageiro (mRNA), de duas doses (intervalo de pelo menos 21 dias), administrada pela via intramuscular, que deve ser conservada em uma temperatura entre -90 e -60°C, podendo ser transportada entre -25 e -15°C e, uma vez descongelada, ela pode ser armazenada entre 2 a 8°C por até um mês. (68,69)

Os estudos clínicos da Pfizer-BioNTech, realizados nos EUA, Argentina, Brasil, África do Sul, Alemanha e Turquia, mostraram que a sua eficácia para prevenir Covid-19 foi 95% (IC 95%: 90,3% a 97,6%).(69) Contudo, a eficácia dessa vacina genética reduziu para 88% contra as novas variantes,(70) mas diversos estudos mostraram que uma dose de reforço da vacina Pfizer-BioNTech poderia aumentar os títulos e anticorpos contra o SARS-CoV-2 e suas variantes.(71)

Inicialmente, a vacina Pfizer-BioNTech foi aprovada para pessoas de 18 anos ou mais de idade, contudo, em 11 de junho de 2021, ela teve seu uso autorizado para crianças com mais de 11 anos pela Anvisa. Em 16 de dezembro de 2021, a Anvisa aprovou o seu uso em crianças de cinco a 11 anos.(68)

Por conseguinte, a Anvisa concedeu a autorização para uso emergencial da vacina Janssen COVID-19, braço farmacêutico da Johnson & Johnson, em 31 de março de 2021. O seu registro foi concedido em 5 de abril de 2021. Entretanto, essa vacina só passou a ser utilizada no país em 22 de junho de 2021.(72)

A Janssen é uma vacina que usa a tecnologia de vetores de adenovírus sorotipo 26 (Ad26) que foi desenvolvida, inicialmente, para combater o Ebola e outras doenças. Trata-se de uma vacina de dose única, autorizada para adultos a partir de 18 anos, de aplicação intramuscular que, para sua conservação, deve ser mantida em temperatura de -25 a -15°C, podendo ser mantida por até seis horas na temperatura entre 2 a 8°C. Os ensaios clínicos, realizados na Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru, África do Sul e Estados Unidos, mostraram que a sua eficácia contra Covid-19 (moderada a crítica) foi 66,9% (IC 95%: 59,0% a 73,4%).(73)

Diversos estudos mostraram a redução da imunidade da vacina Janssen, tanto ao longo do tempo quanto em relação as variantes de preocupação. Contudo, um estudo realizado no EUA mostrou que uma dose adicional da vacina Janssen aumentou a sua eficácia para doença leve e grave de 74% para 94%, e contra doença grave para 100%.(74,75)

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil, por meio do PNI, elaborou um Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação contra a Covid-19 para orientar as ações de vacinação nas três esferas de gestão do SUS – federal, estadual e municipal – e foi dividido em fases conforme a disponibilidade e a distribuição de doses das vacinas permitiria o avanço da vacinação (Quadro 2).(76,77)

Quadro 2: Vacinas COVID-19 introduzidas no Brasil

Vacinas COVID-19	Plataforma	Esquema	Data de autorização para uso	Data de início da vacinação
Coronavac – Butantan(3)	Vírus inativado (morto)	Duas doses (segunda dose um mês após a primeira)	17/01/2021	17/01/2021
Oxford/Covishield – Fiocruz e AstraZeneca(4)	Vetor viral (adenovírus)	Duas doses (segunda dose após três meses da primeira)	17/01/2021	17/01/2021
Comirnaty – Pfizer/Wyeth(5)	RNA mensageiro	Duas doses (segunda dose após dois meses da primeira)	23/02/2021	29/04/2021
Janssen Vaccine – Janssen-Cilag(6)	Vetor viral (adenovírus)	Dose única (até 14 de julho de 2022)	31/03/2021	22/06/2021

Fonte: Anvisa(7)

Em consonância com as orientações da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), o PNO foi elaborado e desenvolvido por grupos de especialistas no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis de acordo com a Portaria GM/MS nº 1.841, de 5 de agosto de 2021 e as reuniões ordinárias tripartite, entre Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e MS.(76)

A vacinação no país teve início pelos grupos prioritários definidos na Fase 1 do PNO, em conformidade com as recomendações do Grupo Consultivo Estratégico de Peritos em Imunização (SAGE, em inglês) da OMS: trabalhadores de saúde, pessoas institucionalizadas (que residem em asilos) com 60 anos de idade ou mais, pessoas institucionalizadas com deficiência e população indígena aldeada.(53,78)

Após três meses do início da vacinação no Brasil, um estudo foi realizado para investigar a relação entre as coberturas vacinais e a mortalidade por Covid-19. Observou-se que para as pessoas de 60 anos ou mais, a mortalidade por Covid-19 aumentou de 5 para 15 por 100 mil habitantes, sendo que as coberturas vacinais médias alcançaram 87,5% e 55,3%, respectivamente, para a primeira e segunda doses das vacinas nessa faixa etária.(79)

Por outro lado, após quatro meses da introdução das vacinas Covid-19 no país, um estudo foi publicado visando analisar o impacto da vacinação na mortalidade por Covid-19 no contexto da circulação da variante Gama (P.1). Nesse estudo, evidenciou-se um rápido declínio da mortalidade proporcional por Covid-19, que passou de 25% para 12,4% nas pessoas com 80 anos ou mais. Nesse período, a cobertura vacinal para a primeira dose foi 90% nessa faixa etária.(80)

Depois, em maio de 2021, a população de 18 a 59 anos começou a ser vacinada conforme as orientações do PNO. Posteriormente, em junho de 2021, foi iniciada a vacinação de adolescentes a partir de 12 anos. Por conseguinte, em dezembro de 2021, as crianças de 5 a 11 passaram a ser vacinadas. Ato contínuo, em julho de 2022, foram incluídas as crianças de 3 a 4 anos no PNO da Vacinação contra a Covid-19 no Brasil.(76)

Apesar de todos os desafios impostos para a vacinação contra a Covid-19 no Brasil, até 24 de setembro de 2022, mais de 482,7 milhões de doses de vacinas COVID-19 foram aplicadas no país, sendo que pelo menos 184,7 milhões de brasileiros, ou 85,9% da população geral, iniciaram o esquema vacinal contra a Covid-19; incluindo 166,3 milhões (77,3%) que completaram o esquema primário de vacinação (dose única ou duas doses). A taxa de abandono para os esquemas vacinais multidoses, indicador que demonstra a aceitação da população para a vacinação, foi 10,3%, valor considerado não aceitável segundo o PNI.(81,82)

O Brasil deparou-se com diversos desafios para garantir a vacinação da população, desde os acordos com os fabricantes das vacinas e a disponibilidade de materiais e insumos, a reforma e a expansão da rede de frio, a biossegurança necessária para a realização da vacinação, as barreiras de acesso às vacinas impostas por diversos motivos, inclusive geopolíticos, até a hesitação vacinal e a politização da vacinação contra a Covid-19.(83,84)

Contudo, o PNI tem larga experiência em organizar campanhas de vacinação em massa, como as realizadas contra a influenza e o sarampo por exemplo, dispondo de uma capacidade instalada, inicialmente, que incluía: uma central nacional de rede de frio, 27 centrais estaduais de rede de frio, 273 centrais regionais de rede de frio, 52 centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE), 1.833 centrais municipais de rede de frio e 38 mil salas de vacinas.(85,86)

A vacinação contra a Covid-19 impôs aos municípios, os grandes responsáveis pela execução do PNO, a implementação de diversas estratégias de vacinação, ultrapassando o limite da vacinação de rotina nas salas de vacinas, para garantir a vacinação em massa da população de forma rápida e segura. Entre essas estratégias, destacam-se as vacinações realizadas em *Drive Thru*, onde as pessoas eram vacinadas dentro do próprio carro; os pontos fixos de vacinação (tendas, por exemplo) adicionais que foram distribuídos em lugares e em horários estratégicos, principalmente em locais amplos e ao ar livre; e a vacinação casa-a-casa em lugares de difícil acesso principalmente.(87,88)

1.4. Epidemiologia vacinal

A epidemiologia vacinal é o estudo das interações e efeitos das vacinas e dos programas de vacinação na epidemiologia das doenças imunopreveníveis. Enquanto a imunologia busca compreender o

funcionamento das vacinas, a epidemiologia oferece evidências sobre o uso das vacinas em determinada população. A “epidemiologia vacinal” busca então maximizar os saberes nessas áreas do conhecimento, visando o uso efetivo e eficiente das vacinas e dos programas de vacinação.(89)

A epidemiologia vacinal pode ajudar nos seguintes aspectos:(89)

- Subsidiar os tomadores de decisão para a incorporação de novas vacinas nos programas de saúde pública;
- Conhecer a carga de uma doença imunoprevenível;
- Identificar patógenos-alvo para o desenvolvimento de vacinas de interesse em saúde pública;
- Investigar fontes e vias de transmissão dos agentes envolvidos no processo saúde-doença;
- Determinar as melhores estratégias de vacinação;
- Orientar as estratégias específicas de controle, eliminação e erradicação de doenças;
- Monitorar os indicadores de desempenho sobre as ações de saúde pública implementadas;
- Avaliar os sistemas de vigilância visando a melhoria contínua dos seus atributos; e
- Medir o progresso e o impacto das estratégias de vacinação.

As vacinas têm efeito tanto no nível individual, medida sobre a suscetibilidade, a infecciosidade e a progressão da doença; quanto no nível populacional, a depender da cobertura/distribuição das vacinas e da interação de diferentes grupos populacionais. (89)

O efeito da vacinação pode ser medido em três níveis populacionais:(90,91)

1. Efeito direto: medido em estudos clínicos randomizados, comparando-se o risco de ocorrer a doença entre os indivíduos vacinados e os não vacinados em uma amostra aleatória da população;

2. Efeito indireto: resultado da vacinação em massa sobre as pessoas que não receberam vacina;
3. Efeito total: consequência da vacinação em massa nos indivíduos vacinados;
4. Efeito geral em saúde pública: decorrência do programa de vacinação com base na média ponderada dos efeitos indireto e direto.

Nesse contexto, estudos epidemiológicos são realizados para conhecer os efeitos das vacinas ou dos programas de vacinação por meio de indicadores que demonstrem a redução percentual da incidência da doença atribuível à essas intervenções. O efeito das vacinas ou dos programas de vacinação, geralmente, são analisados pela eficácia, pela efetividade ou pelo impacto.(92)

Enquanto a eficácia da vacina é medida no nível individual em estudos experimentais, em condições de campo bem controladas, ou ensaios clínicos; a efetividade da vacina é obtida em estudos individuais observacionais, em condições de campo menos controladas, como em estudos de coorte ou caso-controle. Em geral, a eficácia é maior do que a efetividade, podendo ocorrer o inverso quando a vacina alcança a imunidade de rebanho.(70,93)

O impacto dos programas de vacinação pode ser mensurado por meio da análise das tendências temporais na ocorrência da doença imunoprevenível de interesse, comparando-se os períodos “antes e depois” da introdução da vacina em determinado local. A redução geral dos indicadores epidemiológicos, quando observada depois da introdução da vacinação, é considerada a medida de efeito do programa de vacinação. O impacto é o efeito do nível populacional de um programa de vacinação que depende de diversos fatores, incluindo a eficácia/efetividade da vacina, a adesão pela população e a imunidade de rebanho.(89–91)

Nesse sentido, os sistemas de vigilância das doenças imunopreveníveis permitem o desenvolvimento de estudos epidemiológicos que visam analisar a efetividade e o impacto dos programas de vacinação.

Contudo, esse conhecimento tem sido pouco utilizado pelos formuladores de políticas públicas, pelos gestores dos programas de imunização e pelos profissionais da saúde em geral. (89)

2. JUSTIFICATIVA

A pandemia de Covid-19 foi a maior emergência de saúde pública dos últimos séculos. A rápida disseminação mundial do SARS-CoV-2 afetou milhões de pessoas, famílias, comunidades e países, agravando as crises econômicas, políticas e sociais da contemporaneidade.

Além do sofrimento causado pela morte de familiares, de amigos e de pessoas conhecidas, as medidas de distanciamento social, impostas pelas autoridades para diminuir a transmissibilidade e, com isso, evitar ou mitigar o colapso dos serviços de saúde, tornou imperativo o desenvolvimento acelerado de vacinas seguras e eficazes para prevenir e controlar a Covid-19.

Após a aprovação e a introdução da vacinação contra a Covid-19 em todo o mundo, rapidamente foi observada a diminuição das hospitalizações e das mortes pela doença. Mesmo com a emergência de novas variantes, como a Delta e a Ômicron, as ondas epidêmicas que surgiram após a vacinação contra a Covid-19 não foram tão intensas e graves quanto antes.

Contudo, a desigualdade no acesso às vacinas COVID-19 contribuiu para aumentar o risco de adoecimento e morte nos grupos de maior vulnerabilidade socioeconômica, permitindo a manutenção da circulação viral e o acometimento de uma população que também é afetada por outras doenças, muitas vezes relacionadas a pobreza, como a tuberculose, a hanseníase, o HIV/aids, as arboviroses, as doenças diarreicas agudas, a malária e tantas outras.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em consonância com as recomendações do SAGE/OMS, publicou um documento com orientações para subsidiar os governos e os pesquisadores na realização do monitoramento da efetividade das vacinas e dos programas de vacinação contra a Covid-19.(94)

Apesar de nunca ter se visto tantas publicações científicas sendo realizadas sobre o mesmo assunto, mundialmente, como o que aconteceu com a Covid-19, incluindo-se os estudos sobre a eficácia e a efetividade das vacinas COVID-19; há poucas pesquisas divulgadas sobre o efeito geral dos programas de vacinação na redução da morbimortalidade pela doença e, ainda menos, sobre a adesão da população ao PNO. A adesão das pessoas ao programa de vacinação é medida, geralmente, pela taxa de abandono dos esquemas vacinais multidoses.

O efeito dos programas de vacinação e a adesão da população às recomendações das autoridades públicas devem ser avaliados, de forma contínua e sistemática, com o propósito de orientar a tomada de decisão e de priorizar a distribuição de recursos públicos, visando diminuir as desigualdades que afetam a população e esses são os objetivos do presente estudo.

Com isso, e considerando que a vacinação contra a Covid-19 no Brasil teve início há mais de um ano e que os dados de imunização e de morbimortalidade, oriundos dos sistemas de vigilância, estão disponíveis e são de acesso público; a presente tese, gerou evidências e contribui com a discussão mundial sobre o enfrentamento da pandemia de Covid-19 em um cenário de proporções continentais, marcado por diversas crises e iniquidades.

Espera-se que a documentação do impacto do programa de vacinação e da adesão à vacinação contra a Covid-19 no Brasil também possa auxiliar as autoridades de saúde pública na proposição de medidas que proporcionem o uso efetivo, eficiente e equitativo dos recursos e das tecnologias utilizadas para combater a pandemia de Covid-19.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Avaliar a vacinação contra a Covid-19, após um ano da sua introdução, no Brasil.

3.2. Específicos

Analisar o impacto do programa nacional de vacinação na redução da morbimortalidade em hospitalizações por Covid-19 [Artigo 1].

Investigar a relação espacial, socioeconômica, política e de infraestrutura na área da saúde com a adesão da população ao programa nacional de vacinação contra a Covid-19 [Artigo 2].

4. MÉTODOS

Foram realizados dois estudos ecológicos. Nesse tipo de estudo, a unidade de análise é composta de dados individuados, ou não, que são agregados para compor indicadores populacionais. Estuda-se então a frequência de uma condição (variável dependente) em uma população e sua correlação ou associação com uma ou mais dimensões explicativas (variáveis independentes) que também são medidas no nível populacional.(95)

As unidades de análise podem ser geográficas, quando os dados são agregados por características espaciais (países, regiões geopolíticas, estados, municípios etc.) ou podem ser temporais, quando os dados são agrupados em unidades de tempo (dias, semanas, meses, anos etc.). (95)

Esses métodos permitem o estudo de grandes populações, são fáceis de conduzir pois os dados geralmente estão disponíveis e são, usualmente, de acesso público, apresentando poucas implicações bioéticas e baixo custo para sua execução. Contudo, os estudos ecológicos possuem duas principais limitações: i) a redução da informação produzida pela agregação dos dados individuados, torna impossível gerar conclusões para o nível individual e ii) as análises estatísticas podem ser influenciadas pela multicolinearidade, que acontece quando existe uma correlação entre duas variáveis independentes em um modelo multivariável, que pode resultar, inclusive, na diminuição da relevância das variáveis de maior interesse.(96)

Com isso, para responder ao primeiro objetivo específico, foi desenhado um estudo de séries temporais e para atender ao segundo objetivo específico, foi desenvolvido um estudo de análise espacial. Utilizaram-se como fontes de dados as bases oriundas dos sistemas de informação em saúde e estimativas dos censos populacionais. Em ambos os estudos foram

realizadas análises descritivas e inferências estatísticas por diferentes modelos de regressão.

As especificidades dos dois métodos empregados serão abordadas no capítulo de “Resultados”, onde se encontram transcritos os artigos oriundos da tese em sua íntegra.

4.1. Aspectos Éticos

Ambos os estudos dessa tese foram realizados com dados disponibilizadas publicamente, de forma anonimizada, obtidos no âmbito das ações de vigilância à saúde ou nos censos demográficos realizados no Brasil.

Segundo o Conselho Nacional de Saúde, por meio da Resolução 510, de 07 de abril de 2016, as pesquisas que utilizam informações de domínio público estão dispensadas de avaliação por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e/ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP). Com isso, os estudos oriundos dessa tese não foram submetidos ao sistema CEP/CONEP.

Os benefícios desses estudos para a sociedade incluem a avaliação do programa de vacinação que possibilita o planejamento de políticas públicas mais equitativas e efetivas para o combate da pandemia de Covid-19.

5. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em forma de artigos científicos, que foram elaborados e submetidos para publicação com vistas a responder os objetivos da tese e divulgar as evidências geradas.

5.1. Artigo 1

Título em português: Impacto da vacinação contra a covid-19 após um ano da sua introdução no Brasil

Título em inglês: *Effect of vaccination against Covid-19 one year after its introduction in Brazil*

Periódico: *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*

DOI: <https://doi.org/10.1186/s40794-022-00183-5>

Autores: Jadhier Percio^a, Cibelle Mendes Cabral^b, Francieli Fontana Sutile Tardetti^b, Dalva Maria de Assis^a, Lely Stella Guzmán-Barrera^c, Wildo Navegantes de Araújo^a

^a Universidade de Brasília (UNB), Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil

^b Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), Brasília, DF, Brasil

^c Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), Organização Mundial da Saúde (OMS), Brasília, DF, Brasil

Resumo

Introdução: mundialmente, diversos esforços foram realizados para o desenvolvimento, distribuição e aplicação de vacinas seguras e eficazes para reduzir a morbimortalidade e controlar a pandemia de covid-19. Este estudo objetivou analisar o impacto da vacinação contra a covid-19, após um ano da sua introdução, no Brasil.

Métodos: estudo ecológico que analisou o impacto da vacinação contra a Covid-19 nos indicadores de morbimortalidade da doença na população brasileira de 18 anos ou mais de idade, por semana epidemiológica (SE), comparando-se o período pré-vacinação (SE 8/2020 — SE 2/2021) e pós-vacinação (SE 3/2021 — SE 13/2022). A partir de bases de dados secundários, calcularam-se indicadores de morbimortalidade (coeficiente de hospitalização, proporção de casos graves, letalidade e coeficiente de mortalidade) e coberturas vacinais por faixas etárias (18 a 59 anos e 60 anos ou mais de idade). As tendências de morbimortalidade foram estimadas pelo modelo JoinPoint e sua associação com as coberturas vacinais pelo modelo de Poisson.

Resultados: a variação percentual semanal média (VPSM) dos indicadores de morbimortalidade reduziu após a introdução da vacinação contra a Covid-19: taxa de hospitalização (de 15,3% para -6,0%), gravidade (de 0,4% para -0,2%), letalidade (de 0,3% para -0,2%) e mortalidade (de 20,5% para -4,3%). Os seguintes indicadores estiveram inversamente associados ao aumento das coberturas vacinais contra a covid-19: hospitalização (IRR: 0,974), mortalidade (IRR: 0,975) e letalidade para as pessoas de 60 anos ou mais de idade (IRR: 0,997).

Conclusões: mesmo com três ondas epidêmicas e a circulação de variantes de preocupação, foi demonstrado o impacto da vacinação contra a covid-19 na redução da tendência de morbimortalidade pela doença no Brasil. Estes achados contribuem para melhor compreensão do programa de vacinação em massa contra a covid-19 e podem subsidiar futuras políticas de saúde pública.

Palavras-chave: Covid-19. Pandemia. Programas de vacinação. Vacinas COVID-19. Coberturas vacinais. Análise de séries temporais. Brasil.

Introdução

A Doença pelo Coronavírus 2019 (Covid-19), cujo agente etiológico é a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), foi a responsável pela maior emergência de saúde pública dos últimos séculos – a pandemia de Covid-19.(1)

As vacinas representam uma das tecnologias mais custo-efetivas para prevenção e controle de doenças, contribuindo sobremaneira para fortalecer a saúde global e, conseqüentemente, retomar a economia dos países que foi impactada, direta e indiretamente, pela pandemia de Covid-19.(2)

Desde o início da pandemia de Covid-19, em 2020, diversos esforços foram realizados mundialmente para o desenvolvimento acelerado de vacinas seguras e eficazes visando, inicialmente, a diminuição de hospitalizações e de mortes pela doença.(3)

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em dezembro de 2020, aprovou as primeiras vacinas COVID-19 para uso emergencial que passaram a ser adquiridas e aplicadas massivamente pelos países, conforme a disponibilidade mundial de vacinas e insumos.(4)

Cada país foi responsável pela elaboração do seu Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação Contra a Covid-19, que foi orientado, principalmente, pelas recomendações da OMS e implementado, geralmente, pelos Programas Nacionais de Imunização (PNI).(5,6)

O efeito das vacinas pode ser medido tanto no nível individual, considerando o resultado observado nos susceptíveis, nos infectados e na progressão da doença; quanto no nível populacional, a depender da cobertura vacinal, da distribuição das vacinas e da interação entre os diferentes grupos populacionais (vacinados e não vacinados, por exemplo).(7)

Neste sentido, diversos estudos foram publicados sobre o efeito das vacinas COVID-19 nos indivíduos, por outro lado, há poucas evidências

disponíveis sobre o efeito da vacinação contra a covid-19 no nível populacional.(8)

Modelos matemáticos estimaram que para alcançar a imunidade de rebanho contra o SARS-CoV-2, aproximadamente, 65-70% da população deveria estar imunizada contra a Covid-19.(9)

No Brasil, em 2020, a soroprevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2 foi considerada baixa, variando de 3% a 15%, somando aproximadamente 212 milhões de pessoas infectadas antes do início da vacinação contra a Covid-19 que, nesse país, teve início em 17 de janeiro de 2021.(10,11)

Após quatro meses do início da vacinação contra a Covid-19 no Brasil, cerca de 95% dos brasileiros com 80 anos ou mais de idade já tinham recebido pelo menos a primeira dose da vacina. Nesse período houve uma redução da proporcionalidade dos óbitos por Covid-19 nas pessoas com 80 anos ou mais que passou de 25% a 30%, no início da vacinação para 13%, após quatro meses de vacinação contra a Covid-19 no país.(12)

Contudo, após três anos de pandemia, o Brasil foi responsável por pelo menos 10 de cada 100 mortes por Covid-19 registradas mundialmente pela OMS.(13) Com isso, este estudo teve por objetivo estimar o impacto da vacinação contra a Covid-19 no Brasil, após mais de um ano da introdução e aplicação das vacinas COVID-19 em todo o país.

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico que analisou a tendência temporal da morbimortalidade pela Covid-19 no Brasil, comparando-se dois períodos: antes (pré) e depois (pós) da introdução da vacinação contra a Covid-19. A

Unidade de Análise (UA) foram as semanas epidemiológicas (SE). Foi analisado o efeito da vacinação nas pessoas vacinadas e não vacinadas em combinação com o seu resultado no nível populacional, ou seja, o impacto do PNO da vacinação contra a Covid-19 no país.(7)

Contexto

No Brasil, o PNO da vacinação contra a Covid-19 foi orientado pelo Ministério da Saúde e executado pelos Municípios, com o apoio dos Estados, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS garante o acesso a serviços de saúde pela população brasileira, em todos os níveis de atenção e vigilância em saúde, de forma gratuita, universal e equitativa.(14)

No Brasil foram introduzidas quatro diferentes vacinas COVID-19, desenvolvidas em três diferentes plataformas: i) vetor viral não replicante (AstraZeneca/Oxford University e Janssen Pharmaceutical), ii) vírus inativado (Sinopharm) e iii) baseada em RNA mensageiro (Pfizer/BioNTech). Essas vacinas possuem indicações particulares de esquema vacinal (dose única, duas doses e doses adicionais) e população-alvo, bem como diferentes resultados de eficácia, efetividade e segurança.(15–18)

Inicialmente, as pessoas idosas (60 anos ou mais), com situações que aumentam o risco para doença grave, os profissionais da saúde e outros grupos de maior vulnerabilidade foram contemplados para a vacinação contra a Covid-19 no Brasil. Depois, em maio de 2021, a população de 18 a 59 anos começou a ser vacinada conforme as orientações do PNO brasileiro.(19) Posteriormente, em junho de 2021, foi iniciada a vacinação de adolescentes (12 a 17 anos) e em dezembro de 2021, foram incluídas as crianças de 5 a 11 anos para a vacinação contra a Covid-19 no país.(11)

As variantes de preocupação (VOCs) ou de interesse (VICs) do vírus SARS-CoV-2 que circularam no Brasil, foram as seguintes: Gama (antiga P.1,

identificada em dez/2020), Delta (antiga B.1.617.2, identificada em jun/2021) e Ômicron (B.1.1.529, identificada dez/2021).(20)

Fontes e uso dos dados

- Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe):

Sistema oficial para o registro dos casos hospitalizados e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil, cuja base de dados é disponibilizada sem identificação dos casos (dados anonimizados) pelo link: <https://opendatasus.saude.gov.br/organization/ministerio-da-saude>.

As bases de dados usadas no estudo (SRAG-2020 e SRAG-2021) foram obtidas no dia 8 de agosto de 2021. Dados como data de início dos sintomas, idade (18 a 59 anos / 60 anos ou mais), internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), uso de suporte ventilatório invasivo, classificação final (covid-19), critério de encerramento (laboratorial), evolução (óbito) e data da evolução foram utilizados para análise.

- Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS):

Integra diferentes bases de dados sobre os registros de doses de vacinas COVID-19 aplicadas no Brasil, incluindo o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), o Sistema de Informação da Atenção Primária em Saúde (e-SUS APS) entre outros.

A base de dados foi obtida para análise no dia 8 de agosto de 2021, pelo link: <https://localizasus.saude.gov.br/>. Dados como data da vacinação, idade (18 a 59 anos / 60 anos ou mais) e tipo de dose (dose 1, dose 2, dose única ou dose de reforço) foram utilizados para análise.

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE):

Estimativas populacionais foram obtidas por grupos de idade (18 a 59 anos / 60 anos ou mais) estimadas pelo) para o período analisado. Os dados estão disponíveis pelo link: <https://www.ibge.gov.br/>.

Crítérios de seleção

Foram selecionados os casos hospitalizados de covid-19, confirmados por critério laboratorial, notificados no SIVEP-Gripe, nas seguintes faixas etárias: i) 18 a 59 anos, e ii) 60 anos ou mais de idade; e que tiveram o início dos sintomas ou evoluíram a óbito entre 16 de fevereiro de 2020 e 2 de abril de 2022.

A escolha desse período considerou a introdução do vírus SARS-CoV-2 no Brasil, em 2020 e o primeiro ano após o início da vacinação contra a covid-19, contado a partir de 18 de janeiro de 2021 (SE 3/2021) acrescidos de mais três para incluir o período de disseminação da variante Ômicron no país.

Variáveis

As seguintes variáveis foram processadas e analisadas no estudo:

- Taxa de hospitalização por 1.000.000 de habitantes: o numerador utilizado foi o número de casos hospitalizados por semana epidemiológica (SE) de início dos sintomas e o denominador empregado foi o número de pessoas residentes no país segundo a faixa etária.
- Gravidade (%): o numerador empregado foi o número de casos internados em UTI e/ou que receberam suporte ventilatório invasivo e o denominador aplicado foi o número de casos hospitalizados, desagregado por faixa etária e SE de início dos sintomas.

- Letalidade hospitalar (%): o numerador usado foi o número de mortes e o denominador utilizado foi o número de casos hospitalizados, separado por faixa etária e SE de início dos sintomas.
- Mortalidade por 1.000.000 de habitantes: o numerador contado foi o número de mortes por SE da data de evolução e o denominador foi o número de pessoas residentes no país segundo a faixa etária.
- Coberturas vacinais (%): o numerador utilizado foi o número de pessoas por faixa etária com esquema vacinal completo (2 doses ou única) por qualquer vacina COVID-19 estabelecida no PNO e o denominador empregado foi o número de pessoas residentes no país segundo a faixa etária e ano.

Análise dos dados

- Modelo de regressão de JoinPoint:

Tendências e mudanças temporais foram estimadas para todos os indicadores pelo modelo de regressão JoinPoint. Pontos de inflexão (joinpoints) nas tendências temporais e os coeficientes de regressão foram estimados enquanto o número ideal de joinpoints foi selecionado por meio de um teste de permutação, estimado pelo método Bayesian Information Criteria tradicional (BIC3), considerando um nível de significância estatística $< 0,05$.(21)

As SE foram atribuídas como variável independente e os indicadores de morbimortalidade pela Covid-19 como variáveis dependentes. Em resumo, as tendências temporais foram convertidas em variações percentuais semanais (VPS); por exemplo, a mudança temporal de um indicador de morbimortalidade por Covid-19, estimada de um joinpoint até o próximo, pode ser estimada em porcentagem de aumento semanal, quando positiva ou de redução semanal, quando negativa.

Para permitir uma comparação detalhada, uma média ponderada de VPS combinadas, a variação percentual semanal média (VPSM), foi calculada para os períodos pré-vacinação (SE 8/2020 à SE 2/2021) e pós-vacinação (SE 3/2021 à 13/2022). Os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) das VPSM também foram calculados para os períodos analisados.

- Modelo de regressão de Poisson:

A associação entre a cobertura vacinal (variável independente) e os indicadores de morbimortalidade pela Covid-19 (variáveis dependentes) foi analisada por modelos simples de regressão de Poisson. Calculou-se a Razão de Taxas Incidentes (IRR, em inglês) e seus respectivos IC 95%, considerando um nível de significância $< 0,05$. O ajuste do modelo foi avaliado pelo método estatístico do pseudo R², que mediu a redução no desvio devido à variável explicativa.

Aspectos éticos

As bases de dados obtidas para análise nesse estudo são de acesso público e não possuem variáveis de identificação das pessoas, por isso o estudo foi dispensado de apreciação por comitê de ética em pesquisa com seres humanos, conforme legislação vigente no Brasil.

Resultados

No período do estudo houve 2.853.679 notificações de hospitalizações por SRAG em pessoas com 18 anos mais de idade, das quais 1.742.473 (61,1%) foram confirmadas laboratorialmente para covid-19, incluindo 624.747 (35,9%) casos considerados graves e 563.821 (32,4%) mortes pela doença.

Análise das tendências temporais: 60 anos ou mais de idade

As séries temporais de morbimortalidade e de vacinação contra a Covid-19 para as pessoas com 60 anos ou mais podem ser observadas na Figura 9. As VPS estimadas para cada intervalo temporal entre dois joinpoints podem ser verificadas detalhadamente no Apêndice 1.

A distribuição das hospitalizações e mortes nesse grupo populacional evidenciou a ocorrência de três ondas epidêmicas no período analisado. Por outro lado, a gravidade e a letalidade, apresentaram menor variabilidade temporal.

A primeira onda teve seu pico de hospitalizações na SE 20/2020 (382,92 casos hospitalizados a cada 1 milhão de habitantes) e perdurou até a SE 43/2020, quando teve início a segunda onda que alcançou seu ponto máximo na SE 11/2021 (868,91 casos hospitalizados a cada 1 milhão de habitantes). A terceira onda teve início na SE 51/2021 e atingiu o seu ápice na SE 3/2022 (609,2 casos hospitalizados a cada 1 milhão de habitantes).

Com relação à tendência temporal da mortalidade, o primeiro pico foi observado na SE 21/2020 (175,58 mortes para cada 1 milhão de habitantes), o segundo foi alcançado na SE 13/2021 (429,39 mortes para cada 1 milhão de habitantes) e o terceiro aconteceu na SE 5/2022 (196,69 mortes para cada 1 milhão de habitantes).

Após a introdução da vacinação contra a covid-19, em janeiro de 2021 (SE 3), até março de 2022 (SE 13), a cobertura vacinal acumulada para pessoas de 60 anos ou mais de idade foi 94,7% para primeira dose, 94,0% para segunda dose e 70,9% para dose de reforço.

Legenda: Primeira dose Segunda dose Reforço Observado Estimado Joinpoint

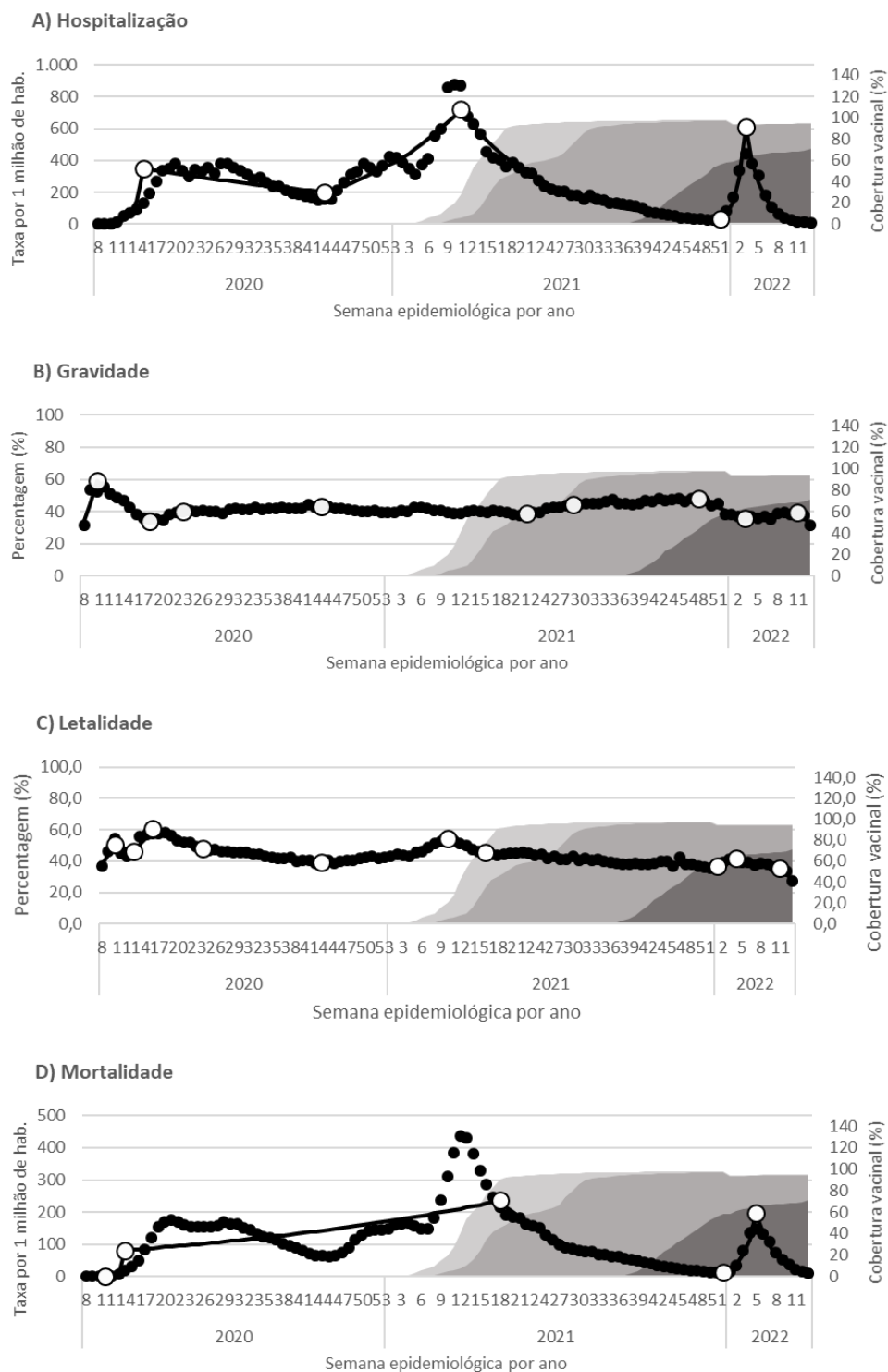


Figura 9: Tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por Covid-19 e coberturas vacinais contra a Covid-19 para as pessoas com 60 anos ou mais. Brasil, 2020-22

Análise das tendências temporais: 18 a 59 anos

Ademais, as séries temporais de morbimortalidade e de vacinação contra a Covid-19 para as pessoas de 18 a 59 anos podem ser observadas na Figura 10. Já as VPS estimadas para esse grupo populacional, para cada intervalo temporal entre dois joinpoints, podem ser verificadas detalhadamente no Apêndice 2.

Diferentemente do observado com as pessoas mais velhas, a distribuição das hospitalizações e mortes nesse grupo populacional foi menos intensa, podendo-se destacar apenas uma onda epidêmica no período analisado. O pico de hospitalizações ocorreu na SE 19/2021 (242,38 casos hospitalizados a cada 1 milhão de habitantes), por conseguinte, o pico na mortalidade aconteceu na SE 20/2021 (59,63 mortes para cada 1 milhão de habitantes). A gravidade e a letalidade também apresentaram menor variabilidade temporal nesse grupo.

A cobertura vacinal acumulada para pessoas de 18 a 59 anos, ao final do período de estudo, foi 93,9% para primeira dose, 86,1% para segunda dose e 37,2% para dose de reforço.

Legenda: Primeira dose Segunda dose Reforço Observado Estimado Joinpoint

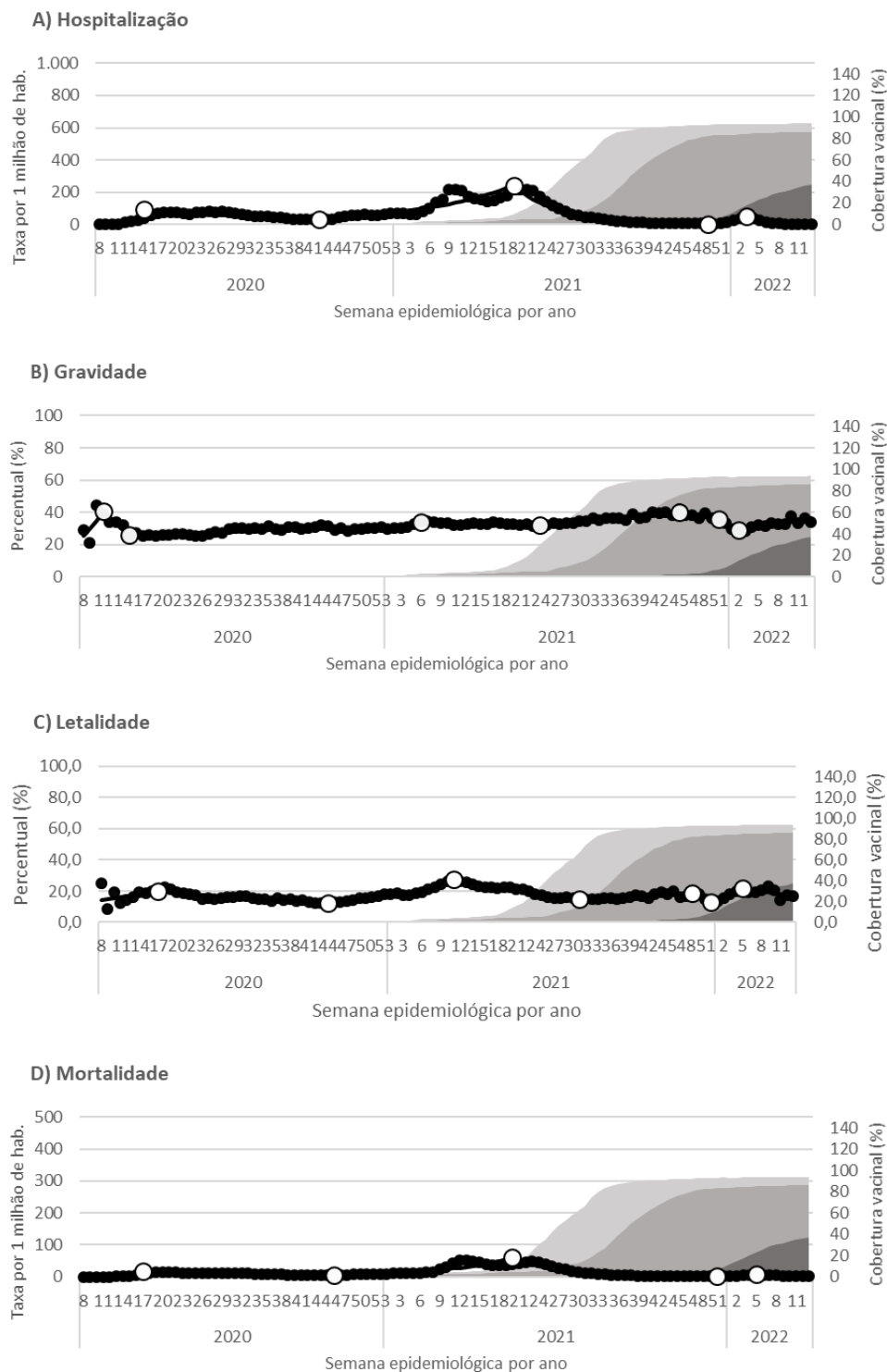


Figura 10: Tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por Covid-19 e coberturas vacinais contra a Covid-19 para as pessoas de 18 a 59 anos. Brasil, 2020-22

Análise do efeito da vacinação contra a Covid-19 nas tendências temporais de morbimortalidade

A análise de regressão pelo modelo Joinpoint identificou que, em ambos os grupos analisados (Tabela 1), houve tendência semanal de aumento da morbimortalidade no período pré-vacinação (p-valor < 0,05) e de redução dos valores observados no período pós-vacinação (p-valor < 0,05), com exceção para a letalidade em pessoas de 18 a 59 anos no último período analisado (p-valor > 0,05).

Tabela 1: Tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por Covid-19 nos períodos pré e pós-vacinação por faixas etárias segundo o modelo Joinpoint. Brasil, 2020-22

Indicadores	Faixa etária (anos)	Pré-vacinação			Pós-vacinação				
		VPSM	IC 95%		P-Valor	VPSM	IC 95%		P-Valor
			Min.	Max.			Min.	Max.	
Hospitalização	18 a 59	15,3	12,4	18,3	<0,001	-6,6	-7,8	-5,4	<0,001
	60 ou mais	15,8	13,1	18,5	<0,001	-5,6	-6,6	-4,7	<0,001
Gravidade	18 a 59	0,5	-0,8	1,8	<0,001	0,3	-0,2	0,8	<0,001
	60 ou mais	0,3	-0,1	0,6	<0,001	-0,4	-0,7	-0,1	<0,001
Letalidade	18 a 59	0,6	-0,5	1,7	<0,001	0,0	-1,1	1,2	1,000
	60 ou mais	0,3	-0,1	0,8	<0,001	-0,7	-1,2	-0,1	<0,001
Mortalidade	18 a 59	18,5	15,9	21,2	<0,001	-4,0	-5,3	-2,8	<0,001
	60 ou mais	21,5	17,8	25,2	<0,001	-4,3	-5,4	-3,1	<0,001

Com relação à análise de regressão pelo modelo de Poisson foi demonstrado que, para todos os grupos analisados, as coberturas vacinais estiveram inversamente associadas com a taxa de hospitalização (p-valor < 0,05), com a letalidade (p-valor < 0,05) e com a mortalidade (p-valor < 0,05) por Covid-19; com exceção da gravidade (p-valor > 0,05). Os modelos que foram estatisticamente significantes (p-valor < 0,05) explicaram entre 1,6% a 72,4% da variância observada do desfecho (Tabela 2).

Tabela 2: Associação das coberturas vacinais com os indicadores de morbimortalidade por Covid-19 segundo as faixas etárias e no total. Brasil, 2020-22

Indicadores	Faixa etária (anos)	IRR	IC 95%		P-valor	Pseudo R ²
			Min.	Máx.		
Hospitalização	18 a 59	0,965	0,963	0,966	<0,001	72,4%
	60 ou mais	0,982	0,982	0,983	<0,001	63,0%
Gravidade	18 a 59	1,001	1,000	1,002	0,238	0,4%
	60 ou mais	1,001	1,000	1,002	0,205	0,4%
Letalidade	18 a 59	0,998	0,997	1,000	0,019	1,6%
	60 ou mais	0,997	0,996	0,998	<0,001	6,5%
Mortalidade	18 a 59	0,965	0,962	0,969	<0,001	62,0%
	60 ou mais	0,983	0,983	0,984	<0,001	58,7%

Discussão

O presente estudo estimou o impacto da vacinação contra a Covid-19 no Brasil, após mais de um ano da implementação do PNO, analisando-se a associação das coberturas vacinais com a tendência temporal de indicadores de morbimortalidade. Dois grupos populacionais (pessoas de 18 a 59 anos e com 60 anos ou mais) foram analisados, comparando-se também as tendências temporais nos períodos pré e pós-vacinação.

Em resumo, nossos achados indicam que a vacinação contra a Covid-19 teve influência na diminuição das hospitalizações e mortes pela doença no Brasil. A taxa de hospitalização e a mortalidade por 1 milhão de habitantes tiveram forte associação inversa com a cobertura vacinal. Essa associação foi estatisticamente significativa em ambos os grupos analisados. Em contraste, a vacinação teve menor influência sobre a gravidade e a letalidade.

A onda epidêmica mais intensa de Covid-19 foi observada no grupo de pessoas com 60 anos ou mais e ocorreu durante a predominância da variante Gama, oito semanas após o início da vacinação contra a Covid-19 no país (SE 11/2021). Naquele período a cobertura vacinal para primeira dose era

26,8% e da segunda dose era 6,0%, sendo que ainda não havia recomendação oficial para a dose de reforço.

Por conseguinte, ocorreu a terceira onda epidêmica, observada no mesmo grupo de pessoas, exatamente um ano após o início da vacinação contra a Covid-19 (SE 3/2022), quando a cobertura vacinal para pessoas de 60 anos ou mais era 94,6% para primeira dose, 93,7% para segunda dose e 62,8% para dose de reforço. Naquele momento predominava a circulação da variante Ômicron no país.

Contudo, os modelos de regressão neste estudo demonstraram um efeito estatisticamente significativo na redução do risco de hospitalizações e mortes pela Covid-19 com o aumento das coberturas vacinais no Brasil. No caso das pessoas com 60 anos ou mais de idade, por exemplo, a cada aumento percentual na cobertura vacinal, semanalmente, reduziu-se: a taxa de hospitalização em 0,02% (IRR: 0,982; IC 95%: 0,982 – 0,983; $p < 0,001$), a letalidade em 0,01% (IRR: 0,997; IC 95%: 0,996 – 0,998; $p < 0,001$) e a mortalidade em 0,02% (IRR: 0,983; IC 95%: 0,983 – 0,984; $p < 0,001$).

Um estudo que avaliou o impacto inicial da vacinação na pandemia de covid-19 nos Estados Unidos da América (EUA), mostrou que a vacinação também desacelerou significativamente o crescimento de casos e hospitalizações pela doença. Foi demonstrado que o aumento adicional de uma pessoa vacinada por 100 habitantes (com duas doses) reduziu em 1,1% as taxas de crescimento semanal de casos e hospitalizações. Com base nessas estimativas, a vacinação reduziu em 4,4 milhões o número de novos casos e em 0,12 milhão o número de hospitalizações, inicialmente, nos EUA.(22)

Outro estudo mostrou que em seis países (Israel, Emirados Árabes Unidos, Chile, Hungria, Catar e Sérvia), em que pelo menos 50% da sua população tinha sido vacinada, ocorreram picos de Covid-19 após o início da vacinação e antes da obtenção da imunidade coletiva. Contudo, eles concluíram que a vacinação contra a Covid-19 contribui para a redução dos

casos da doença, variando de 1,46 a 50,91%, sendo que os seus modelos explicaram de 57,2% a 89,9% a variabilidade dos desfechos.(23)

Essa condição pode ter sido agravada pela circulação de variantes altamente adaptadas e transmissíveis, como a Delta e a Ômicron, e pela baixa cobertura da dose de reforço cujo objetivo era impulsionar a imunidade daqueles que tinham sido vacinados a mais tempo contra a Covid-19, principalmente nas pessoas mais velhas e com comorbidades.

As VOCs ou VICs apresentam, invariavelmente, maior virulência ou capacidade de transmissão, podendo inclusive escapar da imunidade já adquirida (via vacina ou infecção natural), contribuindo para diminuir a efetividade das vacinas COVID-19.(25–27)

No Reino Unido, um estudo demonstrou que a efetividade das vacinas COVID-19 para a variante Delta, em comparação com a variante Alpha, reduziu 37% para a primeira dose e 6-10% para a segunda dose.(28) Resultados semelhantes foram encontrados em relação à variante Ômicron.(26)

Nosso estudo mostrou que a cobertura vacinal para dose de reforço foi incipiente e evoluiu pouco no Brasil. Apesar de a oferta e disponibilidade de vacinas ter aumentado progressivamente, a hesitação vacinal e a sensação de segurança que a rápida diminuição dos casos proporcionou à população, podem estar relacionadas à baixa adesão para as doses de reforço.(11,29)

Com a diminuição da efetividade das vacinas contra as novas variantes, a cobertura vacinal necessária para atingir a imunidade de rebanho aumenta.(23) Um estudo realizado nos EUA mostrou, por exemplo, que para uma vacina com efetividade de 80%, pelo menos 82% da população deveria estar imunizada para alcançar a imunidade de rebanho ao ponto de reduzir as mortes por Covid-19.(9)

A eficácia das vacinas utilizadas no Brasil, antes da circulação das variantes Delta e Ômicron, variou de 54% a 95% para prevenir a infecção por

SARS-CoV-2 e de 67% a 76% para evitar os casos moderados a críticos de Covid-19.(15–18) Para alcançar a tão almejada imunidade de rebanho no Brasil, as coberturas vacinais deverão ser elevadas e mantidas em todos os grupos populacionais.

Até onde se sabe, este foi o primeiro estudo publicado que utilizou este método para analisar o efeito populacional da vacinação contra a Covid-19. Neste sentido, este estudo adiciona achados de interesse nacional e internacional, principalmente, ao se considerar a importância de um país de proporções continentais como o Brasil.

Contudo, cabe destacar que o método aplicado neste estudo já foi usado por outros pesquisadores para analisar o efeito populacional da vacinação no controle e prevenção de outras doenças imunopreveníveis, como a doença pneumocócica e a varicela, por exemplo.(30,31)

A interpretação dos resultados deste estudo deve considerar algumas limitações impostas, principalmente, pelo uso de dados administrativos e de vigilância que pode ter subestimado os indicadores analisados, em especial as coberturas vacinais, que dependem dos registros oportunos dos casos e vacinados nos seus respectivos sistemas de informação.

Uma limitação importante nesse tipo de desenho de estudo (antes vs depois) é a mudança comportamental que ocorre após a introdução da vacinação com a mudança da percepção de risco da população, já que as pessoas acabam se expondo ao risco de infecção por se sentirem mais seguras, podendo ocorrer, por conseguinte, o aumento da incidência e a subestimação do impacto da vacinação.

Por fim, há de se observar que outros fatores, como as medidas não farmacológicas – uso de máscaras, o distanciamento social, testagem em massa, entre outras intervenções – também podem ter desempenhado um importante papel no controle da pandemia no Brasil.

Conclusão

Este estudo evidenciou que, com base nos dados da vigilância epidemiológica, a vacinação contra a Covid-19 teve um efeito importante no controle da epidemia no Brasil. Este trabalho sugere que, com a circulação de novas variantes do SARS-CoV-2 e a consequente diminuição da efetividade das vacinas, novas ondas de Covid-19 podem acontecer mesmo com elevadas coberturas vacinais.

O combate à pandemia continua sendo um importante desafio, por isso, há de se considerar a realização de todos os esforços para aumentar as coberturas vacinais, principalmente em relação às doses de reforço, e investir fortemente no desenvolvimento de novas vacinas, seguras e eficazes, para combater as novas variantes.

Declarações

Aprovação ética e consentimento para participar

Foram usados dados secundários de acesso público e a necessidade de aprovação ética foi dispensada.

Consentimento para publicação

Não aplicável

Disponibilidade de dados e materiais

Os conjuntos de dados usados e / ou analisados durante o estudo atual estão disponíveis junto ao autor correspondente, mediante solicitação razoável.

Ademais, os bancos de dados originais são de acesso público e podem ser encontrados pelos links mencionados nos métodos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

Sem financiamento.

Contribuições dos autores

JP realizou a coleta, processamento e análise dos dados, pesquisa bibliográfica e redação do artigo. CMC, FF, DMA e LG contribuíram com a revisão e interpretação dos dados. WNA contribuiu com a concepção e desenho de estudo. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Agradecimentos

Não se aplica

Referências

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;(xxxx).
2. Acosta-Coley I, Cervantes-Ceballos L, Tejeda-Benítez L, Sierra-Márquez L, Cabarcas-Montalvo M, García-Espiñeira M, et al. Vaccines platforms and COVID-19: what you need to know. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2022;8(1):1–19.

3. Li Y Der, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):1–23.
4. Singh JA, Upshur REG. The granting of emergency use designation to COVID-19 candidate vaccines: implications for COVID-19 vaccine trials. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):e103–9.
5. Schaffer Deroo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 Vaccination Program. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(24):2458–9.
6. World Health Organization. Who Sage Roadmap for Prioritizing Uses of Covid-19 Vaccines in the. Who. 2020;(October).
7. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Fam Med Prim Care.* 2016;5(1):7.
8. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect [Internet].* 2022;28(2):202–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>
9. Iboi EA, Ngonghala CN, Gumel AB. Will an imperfect vaccine curtail the COVID-19 pandemic in the U.S.? *Infect Dis Model.* 2020;5:510–24.
10. De Figueiredo EA, Andre Polli D, De Andrade BB. Estimated prevalence of COVID-19 in Brazil with probabilistic bias correction. *Cad Saude Publica.* 2021;37(9).
11. Bernardeau-Serra, L.; Nguyen-Huynh, A.; Sponagel, L.; Sernizon Guimarães, N.; Teixeira de Aguiar, R.A.; Soriano Marcolino M. COVID-19 Vaccination Strategy in Brazil: A Case Study. *Epidemiologia.* 2021;2(3):338–59.
12. Victora PC, Castro PMC, Gurzenda S, Medeiros AC, França GVA, Barros PAJD. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. *EClinicalMedicine.* 2021;000.
13. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Who. 2021. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
14. Boschiero MN, Capasso Palamim CV, Ortega MM, Mauch RM, Lima Marson FA. One year of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in brazil: A political and social overview. *Ann Glob Heal.* 2021;87(1):1–27.
15. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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. *Lancet.* 2021;397(10269):99–111.

16. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):39–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
17. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187–201.
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
19. BRASIL. Operacionalização Da Vacinação Contra a Covid-19. Ministério da Saúde. 2021;124.
20. Genomahcov – Fiocruz – Genomahcov – Fiocruz.
21. Martinez-Beneito MA, García-Donato G, Salmerón D. A Bayesian Joinpoint regression model with an unknown number of break-points. *Ann Appl Stat*. 2011;5(3):2150–68.
22. Chen X, Huang H, Ju J, Sun R, Zhang J. Impact of vaccination on the COVID-19 pandemic in U.S. states. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05498-z>
23. Chen YT. The effect of vaccination rates on the infection of covid-19 under the vaccination rate below the herd immunity threshold. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14).
24. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults , by Vaccination Status — New York , May 3 – July 25 , 2021. 2021;70(34):1150–5.
25. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* (80-). 2021;371(6534):1103–4.
26. Araf Y, Akter F, Tang Y dong, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825–32.
27. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, Zahradník J, Supasa P, Liu C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467-484.e15.
28. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585–94.
29. Bhopal S, Nielsen M. Vaccine hesitancy in low- And middle-income countries: Potential implications for the COVID-19 response. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):113–4.

30. Amodio E, Casuccio A, Tramuto F, Costantino C, Marrella A, Maida CM, et al. Varicella vaccination as useful strategy for reducing the risk of varicella-related hospitalizations in both vaccinated and unvaccinated cohorts (Italy, 2003–2018). *Vaccine* [Internet]. 2020;38(35):5601–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.076>
31. Chávez AF, Comas LG, Moreno JCS, Moreno RC, de Provens OCP, Andrés JMA. Effect of childhood pneumococcal vaccination and beta-lactam antibiotic use on the incidence of invasive pneumococcal disease in the adult population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(7):1529–38.

Apêndice 1

Tabela 3: Pontos de inflexão nas tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por covid-19 para pessoas com 60 anos ou mais. Brasil, 2020-22

Indicadores	Joinpoint	SE/Ano		Duração em semanas	VPS	IC 95%		P-Valor
		Início	Fim			Min.	Máx.	
Hospitalização	0	8/2020	15/2020	7	143,8	124,8	164,3	<0,001
	1	15/2020	43/2020	28	-2,0	-3,0	-0,9	<0,001
	2	43/2020	11/2021	21	6,3	4,5	8,0	<0,001
	3	11/2021	51/2021	40	-7,6	-8,1	-7,0	<0,001
	4	51/2021	3/2022	4	110,2	55,3	184,7	<0,001
	5	3/2022	13/2022	10	-35,5	-38,5	-32,4	<0,001
Gravidade	0	8/2020	10/2020	2	31,1	16,5	47,6	<0,001
	1	10/2020	17/2020	7	-6,8	-8,6	-4,9	<0,001
	2	17/2020	34/2020	17	1,0	0,5	1,4	<0,001
	3	34/2020	20/2021	39	-0,2	-0,3	-0,1	0,001
	4	20/2021	43/2021	23	0,9	0,6	1,2	<0,001
	5	43/2021	13/2022	22	-1,6	-1,8	-1,3	<0,001
Letalidade	0	8/2020	16/2020	8	3,9	2,4	5,4	<0,001
	1	16/2020	43/2020	27	-1,4	-1,7	-1,2	<0,001
	2	43/2020	10/2021	20	1,4	1,0	1,8	<0,001
	3	10/2021	39/2021	29	-0,9	-1,1	-0,7	<0,001
	4	39/2021	9/2022	22	0,1	-0,3	0,4	0,655
	5	9/2022	13/2022	4	-6,9	-10,7	-3,0	0,001
Mortalidade	0	8/2020	11/2020	3	30,7	-20,4	114,6	0,286
	1	11/2020	14/2020	3	1271,0	408,7	3595,1	<0,001
	2	14/2020	18/2021	57	1,9	1,3	2,5	<0,001
	3	18/2021	52/2021	34	-8,1	-9,3	-6,9	<0,001
	4	52/2021	5/2022	5	71,3	25,2	134,4	0,001
	5	5/2022	13/2022	8	-29,9	-37,1	-21,9	<0,001

Apêndice 2

Tabela 4: Pontos de inflexão nas tendências temporais dos indicadores de morbimortalidade por covid-19 para pessoas de 18 a 59 anos. Brasil, 2020-22

Indicadores	Joinpoint	SE/Ano		Duração em semanas	VPS	IC 95%		P- Valor
		Início	Fim			Mín.	Máx.	
Hospitalização	0	8/2020	15/2020	7	145,0	124,5	167,4	<0,001
	1	15/2020	42/2020	27	-3,5	-4,6	-2,3	<0,001
	2	42/2020	19/2021	30	6,7	5,6	7,8	<0,001
	3	19/2021	49/2021	30	-13,3	-14,2	-12,4	<0,001
	4	49/2021	3/2022	6	57,8	36,3	82,7	<0,001
	5	3/2022	13/2022	10	-33,7	-37,0	-30,2	<0,001
Gravidade	0	8/2020	11/2020	3	17,3	7,3	28,3	0,001
	1	11/2020	15/2020	4	-10,4	-18,0	-1,9	0,017
	2	15/2020	49/2021	87	0,4	0,4	0,5	<0,001
	3	49/2021	2/2022	5	-5,3	-10,5	0,2	0,060
	4	2/2022	13/2022	11	1,9	0,7	3,1	0,003
Letalidade	0	8/2020	17/2020	9	3,7	0,4	7,1	0,028
	1	17/2020	44/2020	27	-1,7	-2,3	-1,0	<0,001
	2	44/2020	13/2021	22	3,5	2,5	4,4	<0,001
	3	13/2021	30/2021	17	-3,2	-4,5	-1,9	<0,001
	4	20/2021	13/2022	35	0,7	0,2	1,1	0,003
Mortalidade	0	8/2020	17/2020	9	183,4	161,2	207,6	<0,001
	1	17/2020	46/2020	29	-4,3	-5,7	-2,9	<0,001
	2	46/2020	20/2021	27	9,9	8,1	11,7	<0,001
	3	20/2021	51/2021	31	-13,4	-14,6	-12,3	<0,001
	4	51/2021	5/2022	6	52,5	24,8	86,3	<0,001
	5	5/2022	13/2022	8	-27,6	-34,4	-20,2	<0,001

5.2. Artigo 2

Título em português: Análise espacial e fatores associados à taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 no Brasil: um estudo ecológico

Título resumido: Análise da taxa de abandono das vacinas COVID-19 no Brasil

Periódico: Caderno de Saúde Pública

Submetido em: 22/10/2022

Autores: Jader Percio^a, Dalva Maria de Assis^a, Cibelle Mendes Cabral^b, Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega^b, Wildo Navegantes de Araújo^a

^a Universidade de Brasília (UNB), Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil

^b Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), Brasília, DF, Brasil

Resumo

Introdução: a adesão à vacinação contra a covid-19 pode ser analisada por meio da taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoses. Neste estudo testamos a seguinte hipótese: as características municipais, como a região geopolítica, o porte populacional, o índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), a desigualdade na distribuição de renda (índice de GINI) e o acesso às salas de vacinação (salas de vacinas por 10 mil habitantes), influenciaram a adesão às vacinas COVID-19 no Brasil?

Métodos: foi realizado estudo ecológico analítico com dados secundários de abrangência nacional. A população de estudo foram as pessoas com 18 anos ou mais de idade. Os municípios brasileiros compuseram a Unidade de Análise Primária (UPA) do estudo. O desfecho principal foi a taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso. Foi realizada análise espacial para detecção de clusters (aglomerados) de áreas municipais com elevadas taxas de abandono vacinal e análises de regressão univariável e multivariável (modelos de Poisson e logística) para testar a hipótese do estudo.

Resultados: a taxa de abandono média do país foi 7% ($\pm 6,0\%$). Maiores proporções de municípios classificados com taxas de abandono altas foram encontradas entre os da região Norte (69,3%), de pequeno (II) (29,4%), com IDHM baixo (62,5%), apresentando índice de GINI $< 0,25$ (77,1%) e ≤ 1 (uma) sala de vacinação por 10 mil habitantes (24,9%). Foram detectados 29 clusters, o maior deles com o centroide localizado no estado do Pará (raio: 1.617,1 km), abrangendo 649 municípios e com taxa de abandono vacinal de 12,0%. Nos modelos de regressão finais, todas as variáveis estiveram associadas às taxas de abandono, exceto o número de salas de vacinação por 10 mil habitantes.

Conclusão: foi evidenciado que a dimensão espacial nas análises epidemiológicas é uma importante ferramenta para indicar áreas prioritárias para intervenção e alocação de recursos, visando diminuir desigualdades injustas e alcançar a equidade para a vacinação contra a Covid-19 no Brasil.

Palavras-chave: Vacinas. COVID-19. Programas de Imunização. Análise espacial. Mensuração das Desigualdades em Saúde.

Introdução

Em dezembro de 2019, na China, foi descoberto o coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2, em inglês), vírus responsável pela doença causada pelo novo coronavírus (Covid-19).(1) Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia de Covid-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII).(2) Mundialmente, até 23 de dezembro de 2022, foram confirmados mais de 651,9 milhões de casos de Covid-19, incluindo mais de 6,7 milhões de mortes.(3)

Desde o início da pandemia de Covid-19, diversos esforços foram realizados para o desenvolvimento acelerado de vacinas eficazes e seguras.(4) Diversas plataformas de vacinas foram então desenvolvidas e, em menos de um ano, as primeiras vacinas foram autorizadas para uso emergencial, em dezembro de 2021, pela OMS. Mundialmente, até 22 de dezembro de 2022, mais de 13,1 bilhões de doses já tinham sido administradas, sendo que mais de 5,0 bilhões de pessoas se encontravam com esquema vacinal completo.(3)

No Brasil, o Ministério da Saúde elaborou o Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação Contra a Covid-19 para coordenar e orientar os estados e municípios na realização da campanha nacional de vacinação em massa, que iniciou em 17 de janeiro de 2021.(5) Inicialmente, no Brasil, as pessoas idosas (60 anos ou mais), indivíduos com quadros que aumentam o risco para doença grave e os profissionais da saúde foram contemplados para a vacinação contra a covid-19. Depois, em maio de 2021, a população de 18 a 59 anos começou a ser vacinada conforme as orientações do PNO. Posteriormente, outros grupos etários foram sendo incluídos para a vacinação contra a Covid-19.

Ao todo, foram introduzidas quatro vacinas de três diferentes plataformas e com esquemas primários de duas doses, com intervalos de tempo diferentes, ou dose única no país: 1) Coronavac – Butantan (vírus inativado), 2) Oxford/Covishield – Fiocruz e AstraZeneca (vetor viral), 3) Comirnaty – Pfizer/Wyeth (RNA) e 4) Janssen Vaccine – Janssen-Cilag (vetor viral). (6–9) Posteriormente, com a emergência das variantes de preocupação e de interesse em saúde pública (VOC e VOI, respectivamente) e a consequente diminuição na efetividade das vacinas COVID-19,(10,11) foram recomendadas doses adicionais e de reforço para controlar as novas ondas epidêmicas de hospitalizações e mortes por Covid-19.(12,13)

Foi comprovado que as pessoas que, por qualquer motivo, não completaram o esquema vacinal contra a Covid-19, estavam mais sujeitas à

infecção, reinfecção, hospitalização e evolução ao óbito, em comparação com as pessoas que tomaram todas as doses recomendadas.(14,15) Segundo dados do Ministério da Saúde, até dezembro de 2022, foram administradas mais de 497,7 milhões de doses de vacinas COVID-19 no Brasil, sendo que 186,5 milhões de pessoas iniciaram o esquema vacinal (primeira dose ou dose única) e, dessas, 168,9 milhões já tinham completado o esquema vacinal primário (duas doses ou dose única).(16)

Para monitorar a adesão da população à vacinação contra a Covid-19, a OMS e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomendam que aos países realizem o monitoramento da taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoses.(17) Com isso, faz-se necessário conhecer a distribuição espacial da taxa de abandono municipal no Brasil, visando gerar evidências que podem subsidiar a tomada de decisão para melhorar as coberturas vacinais e garantir o uso efetivo e eficiente dos recursos públicos da saúde e, com isso, melhorar o enfrentamento da pandemia de Covid-19 no país.

Segundo a Comissão Nacional dos Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS), no Brasil, os determinantes da saúde incluem questões sociais, econômicas, culturais, étnico-raciais, psicológicas e comportamentais que influenciam os problemas de saúde e seus fatores de risco na população.(18)

Com isso, assumimos que as características municipais de distribuição de renda, desenvolvimento humano, região geopolítica, porte populacional e acesso às salas de vacinação influenciam a taxa de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoses, que representa a adesão da população à vacinação contra a Covid-19 no país. Nesse estudo testamos a hipótese que essas variáveis influenciam a adesão às vacinas COVID-19. O modelo conceitual proposto neste estudo está representado na Figura 1.

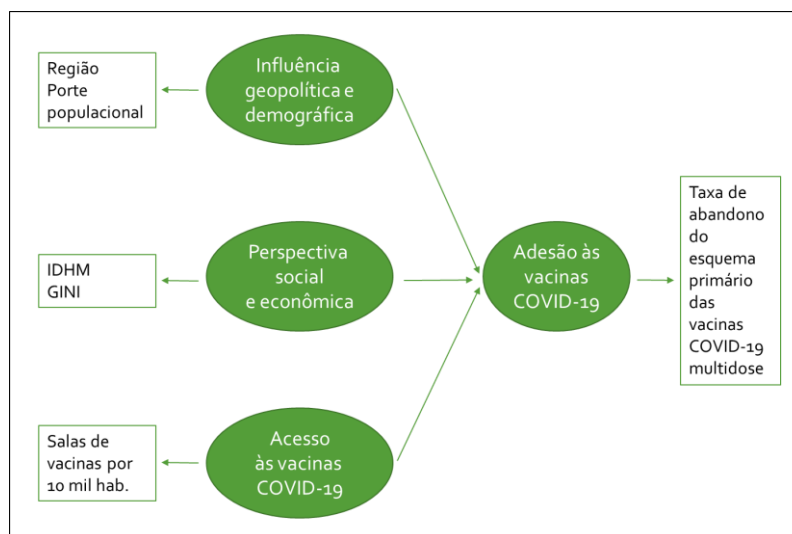


Figura 11 - Modelo conceitual

Métodos

Desenho de estudo

Trata-se de estudo ecológico do tipo analítico, que teve como unidade de análise (UA) os 5.570 municípios brasileiros, que estão distribuídos em 27 Unidades da Federação (UF) e em cinco Regiões (Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte).

Contexto

O Brasil possui mais de 213 milhões de habitantes distribuídos em mais de 8,5 milhões de km² de extensão, sendo o sexto maior país em população e o quinto maior em área territorial quando comparado com outros.

O sistema de saúde brasileiro, denominado Sistema Único de Saúde (SUS), é gratuito e universal, abrangendo os níveis de atenção primária, secundária e terciária à saúde, incluindo as ações de vigilância e imunização,

implementadas de forma descentralizada pelos municípios, que representam a menor unidade administrativa do país.(19–21)

Elegibilidade

Todos os municípios foram incluídos no estudo, totalizando 5.570 UA, cujas coordenadas geográficas foram atribuídas aos seus centroides espaciais. A população de estudo foram as pessoas com 18 anos ou mais que iniciaram o esquema vacinal primário das vacinas COVID-19 no Brasil.

Fonte e extração dos dados

Os conjuntos de dados utilizados neste estudo estão disponíveis publicamente, tendo sido obtidos conforme a seguir:

Vacinômetro COVID-19: painel de visualização e disponibilização de dados sobre as pessoas vacinadas contra a covid-19 no Brasil. Os dados foram propiciados pela Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS) que integra diferentes bases, como o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), e-SUS APS (Atenção Primária em Saúde) e de outros sistemas adotados por algumas UF e municípios para registrar as doses aplicadas. A extração dos dados de vacinação foi realizada no dia 25 de dezembro de 2022 – semana epidemiológica (SE) 52/2022, por meio do site:

- https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEMAS_C19_Vacina_v2.html

Salas de vacinas: obtido por meio do Cadastro Nacional de Estabelecimentos da Saúde (CNES), que agrega dados de todos os serviços de atenção à saúde no território brasileiro, sejam eles públicos, conveniados ou privados, mantidos por pessoa física ou jurídica. Os dados foram extraídos em abril de 2022 e estão disponíveis em:

- <http://cnes.saude.gov.br/pages/downloads/arquivosBaseDados.jsp>

Estimativa populacional: população residente por município estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano 2021, disponível em:

- <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>

Atlas da Vulnerabilidade Social (AVS): plataforma que agrega indicadores que exprimem a vulnerabilidade e a exclusão social dos municípios brasileiros utilizando dados do IBGE para o ano 2010, quando foi realizado o último censo nacional, disponível em:

- <https://dados.gov.br/dataset/ivs>

Variáveis de estudo

- Dependentes (resposta):

O abandono do esquema primário de vacinação contra a covid-19 foi o desfecho deste estudo, cuja definição utilizada incluiu a pessoa com 18 anos ou mais que recebeu, em qualquer município do Brasil, a primeira dose (D1) da vacina COVID-19 (Coronovac, AstraZeneca, Pfizer ou Janssen) e, posteriormente, não foi vacinada com a segunda dose (D2), conforme as recomendações do PNO para as vacinas multidoses.

A taxa de abandono foi calculada dividindo-se o número de pessoas que abandonaram a vacinação contra a covid-19 pelo número de pessoas que iniciaram o esquema vacinal e apresentada em percentual (%):

$$\text{Taxa de abandono} = \frac{D1 - D2}{D1} \times 100\%$$

As taxas de abandono foram analisadas tanto como variável quantitativa (numérica contínua) quanto por variáveis qualitativas, a saber:

- Ordinal: baixa (< 5%), média (≤ 5% e < 10%) e alta (≥ 10%); e

- Nominal: aceitável (< 5%) e inaceitável (≥ 5%).

- Independentes (explicativas)

As características geopolíticas, de porte populacional, de desenvolvimento humano, de desigualdade de renda, e de acesso às salas de vacinas dos municípios, descritas abaixo, foram consideradas potenciais variáveis preditoras para o abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso.

Regiões geopolíticas:

As cinco Regiões do país são caracterizadas por diferenças geográficas, climáticas, políticas e socioculturais marcantes. Algumas, como a Região Norte, possuem menor densidade demográfica, grandes rios e florestas de mata virgem, culminando em maior desafio para a operacionalização da vacinação. Outras, como a Região Sul, são densamente povoadas e repletas de intervenções, como obras de infraestrutura, que podem ter facilitado o acesso da população às vacinas COVID-19.

- Variável nominal: 1. Sul, 2. Sudeste, 3. Centro-Oeste, 4. Nordeste e 5. Norte.

Porte populacional:

Os municípios brasileiros de grande porte (mais de 100 mil habitantes) apresentam baixa adesão à implementação da Estratégia Saúde da Família (ESF) na Atenção Primária à Saúde (APS), podendo, com isso, apresentar maiores dificuldades na implantação do PNO.(24)

- Variável ordinal: Pequeno I (≤ 20 mil habitantes), 2. Pequeno II (> 20 mil e ≤ 50 mil habitantes), 3. Médio (> 50 mil e ≤ 100 mil habitantes), 4.

Grande (> 100 mil e ≤ 900 mil habitantes) e 5. Metrópole (> 900 mil habitantes).

 ndice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM):

Para avaliar operacionalmente o nível e o progresso do desenvolvimento humano municipal, foi utilizado o IDHM, calculado a partir da média geométrica de três dimensões com pesos iguais: i) renda per capita, onde os valores mínimo e máximo são R\$ 8,00 e R\$ 4.033,00 (valores de agosto de 2010); ii) educa o - média geométrica do subíndice de frequência de crianças e jovens à escola, com peso de $2/3$, e do subíndice de escolaridade da popula o adulta, com peso de $1/3$; e iii) longevidade – obtido a partir do indicador esperança de vida ao nascer, onde os valores mínimo e máximo são 25 e 85 anos.

No Brasil, o último IDHM disponível foi calculado com os dados do censo populacional realizado em 2010 pelo IBGE. Apesar do tempo decorrido desde então, mais de 10 anos, o IDHM é uma medida-síntese de bem-estar importante e respaldada nacional e internacionalmente.

- Variável numérica contínua: de 0 a 1 (quanto maior melhor). Para as análises de regressão, esse  ndice foi transformado em percentual (%); e
- Variável qualitativa ordinal: 1. Baixo ($< 0,500$), 2. Médio (0,500 até 0,799), 3. Alto (0,800 até 0,899) e 4. Muito alto ($\geq 0,900$).

 ndice de GINI:

Mede o grau de desigualdade existente na popula o segundo a renda domiciliar per capita. Seu valor varia de 0, quando não há desigualdade (a renda domiciliar per capita de todos os indivíduos tem o mesmo valor) a 1, quando a desigualdade é máxima (apenas um indivíduo det m toda a renda).

- Variável numérica contínua: de 0 a 1 (quanto menor melhor). Para as análises de regressão, esse índice foi transformado em percentual (%); e
- Variável qualitativa ordinal: 1. $< 0,25$, 2. $0,25$ a $0,49$, 3. $0,50$ a $0,74$ e 4. $\geq 0,75$.

Salas de vacinas por mil habitantes:

É a relação entre o número de salas de vacinas para cada 10 mil habitantes de um município. A imunização de rotina é realizada, principalmente, nas salas de vacinas pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) as quais são de gestão municipal, entretanto, conforme dito anteriormente, durante a pandemia de covid-19, estratégias complementares foram adotadas pelos estados e municípios para garantir a vacinação de rotina, de campanhas e ações específicas de intensificação, incluindo a vacinação em massa da população conforme as orientações do PNO e com a disponibilização e ampliação dos recursos necessários (financeiros, humanos e materiais).(14)

- Variável numérica contínua: número de salas de vacinas para cada 1.000 habitantes (quanto maior melhor); e
- Variável qualitativa ordinal: 1. Nenhuma, 2. > 0 e ≤ 1 por 10.000 habitantes e > 1 por 10.000 habitantes.

Análises estatísticas

Análise descritiva: os municípios foram classificados quanto à taxa de abandono, conforme recomendado pelo PNI em:(24) baixa ($< 5\%$), média ($\leq 5\%$ e $< 10\%$) e alta ($\geq 10\%$). A classificação dos municípios segundo as variáveis explicativas foi apresentada utilizando frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e dispersão.

Análise espacial: foi aplicado o Modelo Discreto de Poisson para detectar *clusters* (aglomerados) em áreas com as maiores taxas municipais de abandono do esquema primário de vacinação contra a covid-19. Para isso, foi usado o programa SaTScan que, por uma varredura espacial e a aplicação do teste padrão de Monte Carlo, identificou *clusters* estatisticamente significativos quando a razão de verossimilhança foi maior que o valor crítico calculado para um nível de significância de 0,05 (p-valor < 0,05).

Análise de regressão de Poisson: foi realizada para prever a variação da taxa de abandono do esquema primário de vacinação contra a Covid-19 (variável dependente) a partir da combinação das características municipais (variáveis independentes). Esse modelo de regressão foi escolhido já que a distribuição das variáveis contraindicava o uso dos modelos paramétricos (Apêndices), como a regressão linear, por exemplo. A medida de associação utilizada foi a Razão de Taxas de Incidência (IRR, em inglês), na análise univariável e a Razão de Taxas de Incidência Ajustada (IRRA, em inglês), na análise multivariável.

Análise de regressão logística: foi executada para analisar as características municipais (exposições) associadas às taxas de abandono, considerando-as: aceitável se < 5% e inaceitável quando $\geq 5\%$ (desfecho). A medida de associação calculada foi a *Odds Ratio* (OR) na análise univariável e a *Odds Ratio Ajustada* (ORA), na análise multivariável.

Para ambas análises de regressão, calculou-se para cada medida de associação o seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Considerou-se o p-valor $\leq 0,05$ para a significância estatística das variáveis independentes e o coeficiente de determinação (R^2) para medir a porcentagem de variação na resposta em que é explicada pelo modelo. Utilizaram-se os seguintes programas para analisar os dados: SaTScan v10.0.2, Stata v13 e QGIS V3.22.3.

Considerações éticas

Os dados utilizados neste estudo são de acesso público, não individualizados, não possuindo variáveis de identificação das pessoas vacinadas. Com isso, não se fez necessária a apreciação do protocolo de estudo por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme as resoluções vigentes no Brasil, para o uso de dados secundários nos estudos que envolvem os seres humanos.

Resultados

Dos 5.570 municípios brasileiros, 1.190 (21,4%) tinham altas taxas de abandono ($\geq 10\%$); a média nacional foi 7,0% ($\pm 6,0\%$) (Tabela 5). Maiores proporções de municípios classificados com taxas de abandono altas foram encontradas entre os da região Norte (69,3%), de pequeno (II) (29,4%), com IDHM baixo (62,5%), apresentando índice de GINI $< 0,25$ (77,1%) e ≤ 1 (uma) sala de vacinação por 10 mil habitantes (24,9%). Do total de municípios, 169 (3,0%) tinham dados inconsistentes de doses aplicadas ($D2 > D1$) e, por isso, a taxa de abandono para eles foi considerada ignorada.

Tabela 5 - Distribuição dos municípios por suas características em relação à classificação da taxa de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso para as pessoas com 18 anos ou mais, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).

Variáveis	Taxa de abandono									
	Baixa (< 5%)		Média (5% a 9%)		Alta (≥ 10%)		Ignorados		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	μ	σ
Brasil	2455	44,1	1756	31,5	1190	21,4	169	3,0	7,0	6,0
Região										
Sul	797	66,9	324	27,2	38	3,2	32	2,7	4,1	2,9
Sudeste	1038	62,2	423	25,4	143	8,6	64	3,8	4,7	3,7
Centro-Oeste	117	25,1	213	45,6	132	28,3	5	1,1	8,1	4,8
Nordeste	483	26,9	678	37,8	565	31,5	68	3,8	9,1	7,3
Norte	20	4,4	118	26,2	312	69,3	0	-	13,3	6,3
Porte populacional										
Pequeno I (até 20.000 hab.)	1840	48,8	1111	29,5	690	18,3	129	3,4	6,4	5,9
Pequeno II (> 20.000 até 50.000 hab.)	360	32,1	407	36,3	329	29,4	24	2,1	8,6	6,5
Médio (> 50.000 até 100.000 hab.)	124	35,0	122	34,5	98	27,7	10	2,8	7,9	5,7
Grande (> 100.000 até 900.000 hab.)	121	39,4	110	35,8	71	23,1	5	1,6	7,2	4,6
Metrópole (> 900.000 hab.)	10	52,6	6	31,6	2	10,5	1	5,3	5,7	3,6
IDHM (2010)										
Baixo (<0,500)	2	6,3	10	31,3	20	62,5	0	-	13,1	7,7
Médio (0,500 até 0,799)	2412	44,0	1734	31,6	1167	21,3	168	3,1	7,0	6,0
Alto (0,800 até 0,899)	34	77,3	8	18,2	1	2,3	1	2,3	3,8	2,6
Muito alto (≥ 0,900)	0	-	0	-	0	-	0	-	-	-
Ignorado	7	53,8	4	30,8	2	15,4	0	-	5,0	4,3
GINI										
< 0,25	2	4,2	9	18,8	37	77,1	0	-	16,2	10,2
0,25 a 0,49	3	15,0	8	40,0	9	45,0	0	-	10,8	7,0
0,50 a 0,74	2037	41,4	1622	32,9	1113	22,6	151	3,1	7,2	1,4
≥ 0,75	406	71,6	113	19,9	30	5,3	18	3,2	4,0	3,1
Ignorado	7	58,3	4	33,3	1	8,3	0	-	4,5	4,1
Salas de vacinação										
Nenhuma	842	41,8	635	31,6	496	24,7	39	1,9	7,3	5,7
> 0 e ≤ 1 por 10.000 habitantes	272	40,1	230	33,9	169	24,9	8	1,2	7,5	5,2
> 1 por 10.000 habitantes	1341	46,6	891	30,9	525	18,2	122	4,2	6,6	6,4

μ - Média aritmética

σ - desvio padrão

Usando o SaTScan, a análise espacial detectou 160 clusters (Figura 12), sendo que desses, 29 foram considerados verdadeiros (p -valor $\leq 0,05$ e raio ≥ 1 km). O maior cluster, onde a taxa de abandono é significativamente maior do que a área fora do seu raio de abrangência, englobou a maioria dos municípios da região Norte e de parte das regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil.

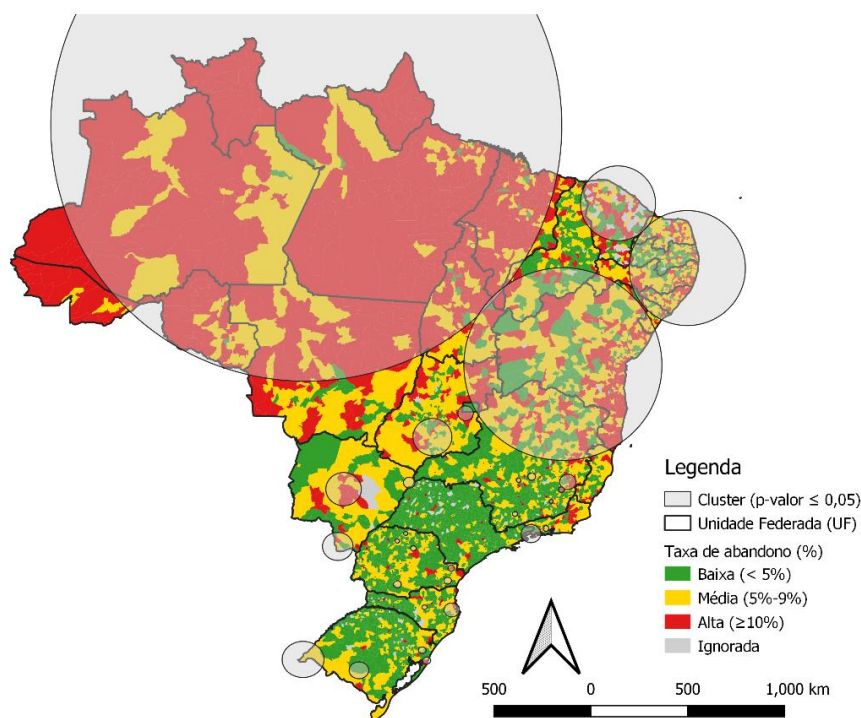


Figura 12 - Distribuição dos municípios e dos clusters segundo a classificação das taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52)

Dos 29 clusters detectados, o maior deles tinha o Pará no centro do raio (1.617,1 km) e abrangeu 649 municípios; a taxa de abandono na área desse cluster foi 12,0% (Tabela 6). Minas Gerais, no outro extremo, apresentou seis clusters, com raio mediano de 16,0 km (intervalo: 12,1 a 48,3 km), abrangendo de dois a 25 municípios; a taxa de abandono variou nesses clusters de 7,3% a 10,6%, com mediana de 7,9%.

Tabela 6 - Informações descritivas dos clusters municipais com elevadas taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52). (N=29)

UF (centroide do cluster)	N.º de clusters*	Raio dos clusters (km)		N.º de municípios		Taxa de abandono (%)	
		Mediana	intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo
Pará	1	1617,1	-	649	-	12,0	-
Bahia	1	609,8	-	767	-	8,6	-
Pernambuco	1	364,1	-	669	-	8,1	-
Ceará	1	236,9	-	146	-	12,5	-
Mato Grosso do Sul	3	88,7	(34,3 - 105,1)	7	(2 - 9)	7,8	(7,7 - 13,6)
Goiás	2	82,1	(46,8 - 117,5)	27	(7 - 47)	13,6	(10,6 - 16,6)
Rio Grande do Sul	4	37,8	(21,1 - 114,4)	3	(3 - 4)	7,9	(7,3 - 10,6)
Rio de Janeiro	2	37,4	(17,6 - 57,1)	9	(7 - 10)	10,7	(9,0 - 12,4)
Santa Catarina	2	29,2	(14,5 - 43,8)	12	(2 - 21)	9,0	(8,6 - 9,5)
Paraná	6	17,4	(12,5 - 22,6)	2	(2 - 4)	8,4	(7,4 - 9,1)
Minas Gerais	6	16,0	(12,1 - 48,3)	2	(2 - 25)	8,8	(7,5 - 14,4)

*P-valor $\leq 0,05$ e raio ≥ 1 (um) km

No modelo univariável da regressão de Poisson, todas as variáveis independentes estiveram associadas, estatisticamente (p -valor $\leq 0,05$), com a taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, exceção para os municípios com porte populacional de metrópole (> 900 mil hab.) e o número de salas de vacinação por 10 mil habitantes (Tabela 3). Por outro lado, no modelo multivariável, apenas o número de salas de vacinação por 10 mil habitantes manteve-se não associado estatisticamente com o desfecho; esse modelo de regressão explicou 16,9% (R^2) da variabilidade da taxa de abandono municipal.

Com relação ao modelo multivariável da regressão de Poisson, os municípios da região Norte apresentaram 1,178 vezes o risco para elevar a taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, quando comparados aos da região Sul. Quanto ao porte populacional, os grandes municípios (> 100.000 até 900.000 hab.) tiveram 1,511 vezes o risco para elevar a taxa de abandono quando comparados os pequenos do tipo I (até 20.000 hab.). A cada aumento percentual do IDHM e do Índice de GINI,

respectivamente, diminuiu-se em 2,6% e 0,3% as taxas de abandono municipal.

Tabela 7 - Análise de regressão de Poisson para características municipais associadas às taxas de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).

Variáveis independentes	Univariável				Multivariável			
	IRR	IC 95%		P-valor	IRRA	IC 95%		P-valor
		LI	LS			LI	LS	
Região geopolítica								
Sul	1,000	Referência			1,000	Referência		
Sudeste	1,150	1,109	1,193	<0,001	1,058	1,020	1,098	0,003
Centro-Oeste	1,973	1,890	2,059	<0,001	1,811	1,734	1,891	<0,001
Nordeste	2,218	2,147	2,291	<0,001	1,499	1,435	1,566	<0,001
Norte	3,243	3,122	3,369	<0,001	2,178	2,076	2,285	<0,001
Porte populacional								
Pequeno I (até 20.000 hab.)	1,000	Referência			1,000	Referência		
Pequeno II (> 20.000 até 50.000 hab.)	1,351	1,319	1,384	<0,001	1,256	1,226	1,287	<0,001
Médio (> 50.000 até 100.000 hab.)	1,247	1,198	1,297	<0,001	1,321	1,267	1,376	<0,001
Grande (> 100.000 até 900.000 hab.)	1,129	1,081	1,180	<0,001	1,511	1,440	1,585	<0,001
Metrópole (> 900.000 hab.)	0,889	0,732	1,080	0,235	1,237	1,016	1,507	0,034
IDHM (%)	0,956	0,955	0,958	<0,001	0,974	0,971	0,976	<0,001
GINI (%)	0,978	0,977	0,979	<0,001	0,997	0,996	0,998	<0,001
Salas de vacinação/10 mil hab.	0,998	0,993	1,004	0,528	0,999	0,994	1,005	0,824

IRR: Razão de Taxas de Incidência

IRRA: Razão de Taxas de Incidência Ajustada

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

LI: Limite inferior

LS: Limite superior

Já no modelo univariável da regressão logística, todas as variáveis independentes estiveram associadas, estatisticamente (p -valor $\leq 0,05$), com a taxa de abandono inaceitável ($\geq 5\%$) dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, exceção apenas para os municípios com porte populacional de metrópole (> 900 mil hab.) (Tabela 4). Por outro lado, no modelo multivariável, mantiveram-se não associados estatisticamente ao desfecho os municípios da região Nordeste, o Índice de GINI e o número de

salas de vacinação por 10 mil habitantes; esse modelo de regressão explicou 20,9% (R2) da variabilidade da taxa de abandono municipal.

Com relação ao modelo multivariável da regressão logística, os municípios da região Norte apresentaram 15,129 vezes a chance para ter uma taxa de abandono inaceitável, quando comparados aos da região Sul. Quanto ao porte populacional, os grandes municípios (> 100.000 até 900.000 hab.) tiveram 5,633 vezes a chance para apresentar a taxa de abandono inaceitável quando comparados os pequenos do tipo I (até 20.000 hab.). A cada aumento percentual do IDHM reduziu-se em 12,7% a chance de os municípios resultarem em taxas de abandono inaceitáveis.

Tabela 8 - Análise de regressão logística para características municipais associadas às taxas de abandono inadequadas ($\geq 5\%$) para os esquemas multidoses das vacinas COVID-19 multidoses, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52).

Variáveis independentes	Univariável				Multivariável			
	OR	IC 95%		P-valor	ORA	IC 95%		P-valor
		LI	LS			LI	LS	
Região geopolítica								
Sul	1,000	Referência			1,000	Referência		
Sudeste	1,201	1,023	1,411	0,026	0,840	0,707	0,998	0,048
Centro-Oeste	6,484	5,081	8,274	<0,001	5,123	3,980	6,594	<0,001
Nordeste	5,659	4,809	6,659	<0,001	1,205	0,936	1,551	0,149
Norte	47,276	29,689	75,282	<0,001	15,129	9,037	25,329	<0,001
Porte populacional								
Pequeno I (até 20.000 hab.)	1,000	Referência			1,000	Referência		
Pequeno II (> 20.000 até 50.000 hab.)	2,092	1,815	2,411	<0,001	2,604	2,194	3,090	<0,001
Médio (> 50.000 até 100.000 hab.)	1,811	1,439	2,278	<0,001	3,718	2,802	4,933	<0,001
Grande (> 100.000 até 900.000 hab.)	1,527	1,202	1,939	0,001	5,633	4,165	7,618	<0,001
Metrópole (> 900.000 hab.)	0,816	0,321	2,073	0,670	3,135	1,081	9,097	0,036
IDHM (2010)	0,893	0,885	0,901	<0,001	0,873	0,848	0,899	<0,001
GINI	0,899	0,891	0,907	<0,001	1,008	0,985	1,033	0,496
Salas de vacinação/10 mil hab.	0,971	0,945	0,998	0,035	0,972	0,941	1,004	0,089

OR: Odds Ratio

ORA: Odds Ratio Ajustada

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

LI: Limite inferior

LS: Limite superior

Discussão

O presente estudo investigou a adesão da população brasileira com 18 anos ou mais ao PNO da vacinação contra a covid-19, após quase dois anos da introdução das vacinas COVID-19 no país, analisando-se especialmente as taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, incluindo a sua associação com características municipais, possibilitando a identificação de desigualdades geopolíticas, sociodemográficas e da oferta de salas de vacinação para a população do Brasil.

Até onde se sabe, este foi o primeiro estudo publicado que utilizou a técnica de análise espacial para detectar clusters de municípios que apresentam maior risco para o abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso, incluindo a análise de regressões (Poisson e logística) para conhecer o efeito das características municipais na adesão ao PNO.

A taxa de abandono observada nacionalmente, segundo a classificação do PNI, pode ser considerada média; contudo, considerando que a Covid-19 é a maior emergência de saúde pública dos últimos séculos, devida a sua elevada morbimortalidade, e que a vacinação contra a Covid-19 se mostrou efetiva e segura para diminuir hospitalizações e mortes, essa taxa de abandono pode ser considerável inaceitável para o enfrentamento da pandemia.

Esse resultado se torna ainda mais preocupante em um cenário nacional marcado por desigualdades, onde se evidenciou regiões que concentram a maioria dos municípios com elevadas taxas de abandono vacinal, e a circulação predominantes de variantes de preocupação que escapam da imunidade conferida pelos esquemas primários das vacinas COVID-19, requerendo inclusive a administração de doses adicionais e de reforço para aumentar ou recuperar a efetividade da vacinação.

As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram a área com o maior cluster de elevadas taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso no Brasil. Os demais clusters, menores em extensão territorial, estavam distribuídos nos demais estados e regiões, exceto em São Paulo, estado que apresentou as menores taxas de abandono do país.

As análises de regressão demonstraram que as regiões geopolíticas foram as responsáveis pelo maior efeito na variação das taxas de abandono, sugerindo uma grande desigualdade que reflete as diferenças socioeconômicas, culturais e de acesso aos serviços que caracterizam um país tropical de dimensões continentais, como o Brasil, cuja topografia e hidrografia também variam enormemente, principalmente.(24)

As Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, onde o risco para altas taxas de abandono foi maior em relação às Regiões Sul e Sudeste, são povoadas, inclusive, por maior contingente de povos indígenas, ribeirinhos, sertanejos, entre outras populações vulneráveis, que vivem em extensas áreas rurais e até silvestres, dificultando, por vezes, o acesso à vacinação. Esse resultado é coerente com outros estudos que também encontraram desigualdades regionais no acesso aos serviços de saúde no Brasil. (25) Segundo Filho et al. (2020), essas regiões geopolíticas coincidem com intensa e desordenada urbanização, marcadas por crescimento econômico e desigualdades.

Com relação ao porte populacional, quanto mais habitantes o município possui, maior é o risco para altas taxas de abandono vacinais. De acordo com Costa (2016), apesar do financiamento do setor saúde ter sido expandido em todas as cidades brasileiras, independentemente do porte populacional, desde 2000, as grandes cidades e as metrópoles realizaram um esforço importante, porém desigual, de expansão da APS.(22)

As grandes cidades e as metrópoles, também foram as mais impactadas, direta ou indiretamente, pela pandemia de Covid-19, culminando

em maiores desafios para a vacinação de um contingente maior de pessoas que, em regra, não poderiam se aglomerar nas salas de vacinas para serem vacinadas. Com isso, diversas estratégias foram recomendadas e adotadas para garantir a segurança das ações de vacinação, tanto para os profissionais da saúde quanto da população, de forma contínua, incluindo nos finais de semana, para garantir rapidamente o alcance de elevadas coberturas vacinais.(23,26)

Com o avanço da vacinação contra a Covid-19 e o aumento das coberturas vacinais, rapidamente reduziu-se a morbimortalidade da doença. Isso resultou na mudança da percepção de risco da população que, por conseguinte, levou os governos a flexibilizarem as medidas de proteção não farmacológicas (uso de máscaras e distanciamento físico).(27)

Este cenário também pode ter contribuído para que as pessoas deixassem de completar os esquemas vacinais devido à sensação de controle da pandemia. Contudo, o total de pessoas que não completaram o esquema vacinal, somado às pessoas que se quer receberam a primeira dose das vacinas COVID-19, representa um acúmulo de pessoas suscetíveis ao SARS-CoV-2 que, por conseguinte, sustenta a circulação viral e a manutenção da pandemia. Além disso, os municípios que controlaram a Covid-19, mas que possuem elevadas taxas de abandono vacinal, apresentam risco para a reintrodução e a disseminação do SARS-CoV-2 e suas variantes.

O aumento das taxas de abandono esteve inversamente associado ao IDHM, ou seja, quanto menor o desenvolvimento humano do município, maior é o risco de a população abandonar os esquemas vacinais multidoses. Além disso, quanto maior o IDHM, menor foi a chance de o município apresentar taxas de abandono inaceitáveis ($\geq 5\%$). Esse resultado expressa as enormes diferenças de renda, educação e saúde da população e os contrastes na constituição do SUS pelos municípios distribuídos no Brasil. Essa heterogeneidade brasileira representa um desafio a mais para o enfrentamento da pandemia de Covid-19, requerendo das autoridades da

saúde pública a adoção de medidas de prevenção e controle específicas para cada contexto.

Os municípios com maior desigualdade na distribuição da renda, medida pelo Índice de GINI, apresentaram menor risco de a população abandonar os esquemas vacinais multidoso. Por outro lado, essa variável não esteve estatisticamente associada às taxas de abandono inaceitáveis ($\geq 5\%$). Esses municípios, apesar da maior desigualdade social e econômica, também apresentam melhor desenvolvimento humano.

Sobre o acesso da população às vacinas, observou-se que o número de salas de vacinação, quando controlado pelas demais características municipais, não esteve associado à taxa de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 multidoso. Esse resultado deve ser interpretado com cuidado, já que a operacionalização da vacinação contra a Covid-19 extrapolou as salas de vacinação, tendo os municípios realizado diversas ações de vacinação extramuros para alcançar o maior contingente de pessoas no menor tempo possível.

Um estudo ecológico realizado com dados públicos de 189 países, realizado em fevereiro de 2021, que teve como desfecho principal o número total de doses recebidas, identificou que a distribuição de vacinas COVID-19 foi influenciada pelas condições socioeconômicas dos países.(28) Países com maior número de casos, maior taxa de mortalidade, grupo populacional mais vulnerável (maior idade) e melhores indicadores socioeconômicos obtiveram acesso prioritário à vacinação, maior número de doses e, conseqüentemente, melhor cobertura vacinal.

Foi neste cenário complexo que se efetivou a vacinação contra a covid-19 no Brasil, que além das questões relacionadas com a pandemia, incluiu os desafios impostos pelo território onde a vida realmente acontece. Neste sentido, diversas estratégias de vacinação foram implementadas pelos estados e municípios, no contexto do processo de microplanejamento, para além do uso tradicional das salas de vacinas, incluindo a vacinação

extramuros, como a vacinação casa-a-casa, entre outras ações para aumentar, rapidamente, as coberturas vacinais.(23)

Especialistas em imunização e outros pesquisadores concordam que o Brasil é um país enorme e cheio de desigualdades (sociais, econômicas, culturais, etc.) e com dificuldades de acesso aos serviços de saúde. Entretanto, adicionalmente, muitas causas podem ter contribuído para a não adesão à vacinação contra a covid-19 por parte da população.(24,29) Incluindo a relutância das pessoas para receber vacinas, mesmo que comprovadamente seguras e eficazes, conhecida como “hesitação vacinal”. Pesquisadores sobre o assunto identificaram cinco domínios, no nível individual, para explicar a hesitação vacinal: confiança, complacência, conveniência (ou restrições), percepção de risco e responsabilidade coletiva.(30)

Os principais limites deste estudo dizem respeito à qualidade dos dados relacionada ao uso de fontes secundárias, oriundos dos diversos sistemas de informação criados para registrar as pessoas vacinadas contra a covid-19.(31) A disponibilização dos dados públicos da vacinação contra a covid-19 no Brasil, apesar da sua relevância e transparência, não possibilitou a análise desagregada por tipos de vacinas, principalmente devido aos diversos esquemas heterólogos possíveis.

Inclusive, outras variáveis explicativas (por exemplo: escolaridade média da população, analfabetismo funcional, investimento no SUS localmente, política de descrédito sobre a eficácia e segurança das vacinas, notícias falsas, etc.) podem ter impactado, mais ou menos, na adesão da população municipal às vacinas COVID-19 e elas não foram consideradas nesse estudo.

Ademais, este estudo não inclui na análise a fração de pessoas que não iniciaram o esquema vacinal contra a Covid-19, o que pode ter subestimado a adesão da população às vacinas COVID-19. Além disso, não foi possível excluir da análise as pessoas que não puderam receber a segunda

dose das vacinas COVID-19 por contraindicação médica, por exemplo, devido à ocorrência de evento adverso após a vacinação com a primeira dose.

Contudo, este estudo permitiu uma melhor compreensão da dinâmica das taxas de abandono dos esquemas primários das vacinas COVID-19 no Brasil e demonstrou que a dimensão espacial nas análises epidemiológicas é uma importante ferramenta para indicar áreas prioritárias para intervenção e alocação de recursos, visando reduzir desigualdades e alcançar a equidade para a vacinação no Brasil.

Conclusão

Após um ano da implementação do PNO da vacinação contra a covid-19 no Brasil, a taxa de abandono dos esquemas vacinais primários foi considerada média. As Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste formaram o maior aglomerado espacial de áreas municipais com altas taxas de abandono. As características municipais, geopolíticas, sociodemográficas, de desenvolvimento humano e de desigualdade na distribuição de renda, foram preditoras estatisticamente significativas do abandono vacinal.

Considerando os impactos diretos e indiretos da pandemia de covid-19 e o crescimento exponencial das despesas municipais, estaduais e federais com ações e serviços públicos de saúde, é imperativo que os governos deem prioridade à vacinação contra a covid-19, a qual é a estratégia mais segura e eficaz para combater a pandemia e, ainda, possibilitar a redução da desigualdade na distribuição injusta da carga da doença na população brasileira.

Essas estratégias devem incluir, mas não se limitar, a: capacitações dos profissionais da saúde em vacinação, ampliação de locais estratégicos para aplicação das vacinas, melhoria do registro de doses aplicadas, qualificação dos sistemas de informação, comunicação clara e efetiva com a

população, avaliação de risco local, realização de busca ativa de não vacinados ou de pessoas que abandonaram o esquema vacinal iniciado, elaboração e implementação de planos de recuperação das coberturas vacinais.

Declarações

Aprovação ética e consentimento para participar

Foram usados dados secundários de acesso público e a necessidade de aprovação ética foi dispensada.

Consentimento para publicação

Não aplicável

Disponibilidade de dados e materiais

Os conjuntos de dados usados e / ou analisados durante o estudo atual estão disponíveis junto ao autor correspondente, mediante solicitação razoável. Ademais, os bancos de dados originais são de acesso público e podem ser encontrados pelos links mencionados nos métodos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

Sem financiamento.

Contribuições dos autores

JP realizou a coleta, processamento e análise dos dados, pesquisa bibliográfica e redação do artigo. CMC, FF, DMA, MBN e LG contribuíram com a revisão e interpretação dos dados. WNA contribuiu com a concepção e desenho de estudo. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Agradecimentos

À Lely Stella Guzmán-Barera.

Apêndices

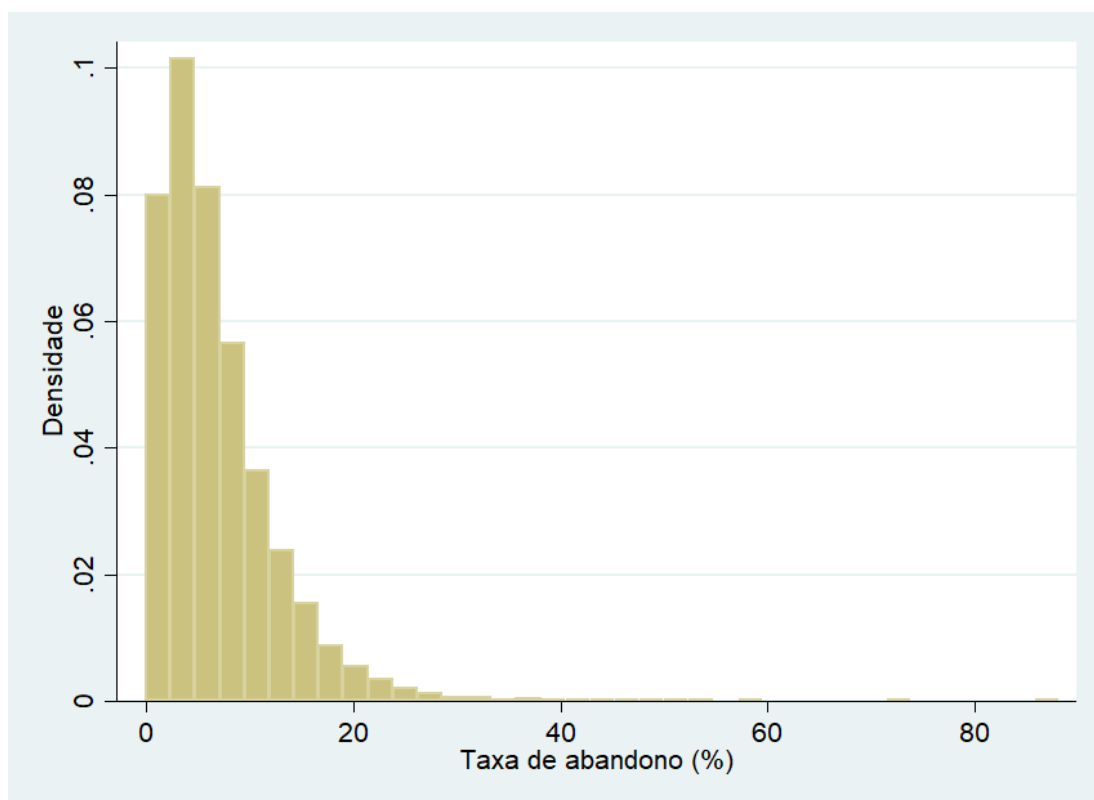


Figura 13 - Distribuição da densidade da taxa de abandono do esquema primário das vacinas COVID-19 multidoso, Brasil, 2021 (SE 3) a 2022 (SE 52)



Figura 14 - Matriz de correlação das variáveis numéricas contínuas: taxa de abandono, IDHM, Índice de GINI e Salas de Vacinação por 10 mil habitantes

Referências

1. Xu J, Ma XP, Bai L, Wang M, Deng W, Ning N, et al. A systematic review of etiology, epidemiology, clinical manifestations, image findings, and medication of 2019 Corona Virus Disease-19 in Wuhan, China. *Med (United States)*. 2020;99(42):E22688.
2. World Health Organization (WHO). IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Who. 2020. Available from: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
3. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Who. 2021. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
4. Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. *ACS Cent Sci*. 2021;7(4):512–33.

5. BRASIL. Operacionalização Da Vacinação Contra a Covid-19. Ministério da Saúde. 2021;124.
6. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):39–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
7. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
9. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187–201.
10. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(8):1109–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.022>
11. Caldwell JM, Le X, McIntosh L, Meehan MT, Ogunlade S, Ragonnet R, et al. Vaccines and variants: Modelling insights into emerging issues in COVID-19 epidemiology. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.07.002>
12. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, Zahradník J, Supasa P, Liu C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467-484.e15.
13. Karim SSA. Correspondence New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med*. 2021;1–3.
14. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585–94.
15. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;114:252–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
16. Brasil M da S. Vacinometro COVID-19 [Internet]. Ministério da Saúde. 2022. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEMAS_C19_Vacina_v2.html#

17. PAHO/WHO. Orientação para a elaboração de um plano nacional de operacionalização da vacinação contra a Covid-19. 2021 [cited 2022 Nov 11]; Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf
18. Buss PM, Pellegrini Filho A. A saúde e seus determinantes sociais. *Physis Rev Saúde Coletiva* [Internet]. 2007 Apr;17(1):77–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6846720>
19. TANAKA Luiz Roberto Barradas ; MENDES, Jose Dinio Vaz OY; B. Por um processo de descentralização que consolide os princípios do Sistema Único de Saúde. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2004;13(1):15–24. Available from: 16794974
20. Lima AA, Pinto EDS. O contexto histórico da implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e sua importância para o Sistema Único de Saúde (SUS). *Scire Salut*. 2017;7(1):53–62.
21. Teixeira MG, Costa M da CN, Carmo EH, De Oliveira WK, Penna GO. Health surveillance at the SUS: Development, effects and perspectives. *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(6):1811–8.
22. Costa N do R. A estratégia de Saúde da Família, a atenção primária e o desafio das metrópoles Brasileiras. *Cienc e Saude Coletiva*. 2016;21(5):1389–98.
23. Lima MA, Rodrigues R de S, Delduque MC. Vacinação contra a Covid-19: avanços no setor da saúde no Brasil. *Cad Ibero-Americanos Direito Sanitário*. 2022;11(1):48–63.
24. Andrade MV, Noronha KVM de S, de Miranda Menezes R, Souza MN, de Barros Reis C, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: Um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Econ Apl*. 2013;17(4):623–45.
25. Filho AMS, Duarte EC, Merchan-Hamann E. Trend and distribution of the homicide mortality rate in accordance with the size of the population of Brazilian municipalities-2000 and 2015. *Cienc e Saude Coletiva*. 2020;25(3):1147–56.
26. Santos Domingues CMA. Challenges for implementation of the COVID-19 vaccination campaign in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):1–5.
27. Wiysonge CS, Ndwandwe D, Ryan J, Jaca A, Batouré O, Anya BPM, et al. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19: could lessons from the past help in divining the future? *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2022;18(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1893062>
28. de Oliveira BRB, da Penha Sobral AIG, Marinho MLM, Sobral MFF, de Souza Melo A, Duarte GB. Determinants of access to the SARS-CoV-2 vaccine: a preliminary approach. *Int J Equity Health*. 2021;20(1):1–11.

29. 'O país é muito grande, muito desigual e as causas de não adesão à vacina são muitas' _ Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.
30. Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, Korn L, Holtmann C, Böhm R. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. Vol. 13, PLoS ONE. 2018. 1–32 p.
31. Carvalho MS, Souza-Santos R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. Cad Saude Publica. 2005;21(2):361–78.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese foi realizada no âmbito da pandemia de Covid-19, maior emergência de saúde pública que a humanidade viveu nos últimos séculos. A Covid-19, com sua elevada transmissibilidade e morbimortalidade, impactou, direta e indiretamente, a saúde, a sociedade, a cultura, a política, a economia, a ciência, a educação, a comunicação, a religião, entre outros aspectos fundamentais da vida contemporânea, individual e coletivamente, no mundo todo.

O desenvolvimento das vacinas contra a Covid-19 ocorreu de forma acelerada, mundialmente, para garantir a disponibilização de tecnologias seguras e eficazes, visando a prevenção e o controle, principalmente das hospitalizações e das mortes por Covid-19. Nesse sentido, diversas vacinas foram desenvolvidas tanto em plataformas bem conhecidas, como as vacinas de vírus atenuados quanto com a utilização de novas tecnologias, como as vacinas genéticas por exemplo.

A hesitação vacinal também foi um fenômeno que ganhou dimensões globais, nunca antes vista, e foi suscitada por diversos motivos, entre eles, a desinformação, o uso político das vacinas e a insegurança pelo uso de novas tecnologias.

A emergência das VOCs e VICs, mesmo quando os países alcançavam elevadas coberturas vacinais, evidenciaram a importância do monitoramento sistemático e contínuo das evidências epidemiológicas que foram usadas para subsidiar as autoridades de saúde na tomada de decisão sobre o uso das vacinas COVID-19.

No Brasil, a pandemia de Covid-19 afetou milhões de pessoas e ceifou a vida de outros milhares, colocando o país como epicentro da pandemia durante o seu período mais crítico, quando ainda não havia vacinas Covid-19

disponíveis para todos. Felizmente, com o avanço da vacinação, as hospitalizações e as mortes reduziram rapidamente no país.

Os estudos oriundos dessa tese foram inovadores e contribuíram para evidenciar o efeito do programa de vacinação contra a Covid-19, após mais de um ano da introdução das vacinas COVID-19 no Brasil e, ainda, investigar as questões coletivas relacionadas à adesão da população brasileira às recomendações das autoridades de saúde pública.

Foi evidenciado que houve três ondas epidêmicas de Covid-19 no Brasil, sendo que a carga da doença foi muito mais intensa nas pessoas de 60 anos ou mais quando comparadas às de 18 a 59 anos de idade. No período anterior à introdução das vacinas COVID-19, as tendências temporais de morbimortalidade, em ambos os grupos populacionais, eram de aumento semanal. Contudo, após o início da vacinação contra a Covid-19, as tendências temporais de morbimortalidade passaram a reduzir, rapidamente, e além disso, nesse período, a intensidade e o tempo de duração das ondas epidêmicas foram menores. Houve uma forte associação estatística entre o aumento das coberturas vacinais e a redução da morbimortalidade por Covid-19 nos grupos analisados.

Também foi demonstrado que, apesar do efeito geral do programa de vacinação ter sido positivo para a redução da morbimortalidade pela Covid-19, a adesão da população às recomendações das autoridades de saúde pública, aferida pela taxa de abandono dos esquemas vacinais multidoses, que resultou acima do esperado, foi considerada inadequada.

As taxas de abandono estiveram diretamente associadas com as regiões geopolíticas, com as características demográficas, com a distribuição desigual de renda e, por outro lado, estiveram inversamente relacionadas com o desenvolvimento humano e com o número de salas de vacinas por habitantes municipais.

Apesar desses achados parecerem contraditórios, eles devem ser analisados à luz das limitações impostas pelos desenhos de estudo,

principalmente em relação ao uso de dados secundários oriundos dos sistemas de informação que dependem do ser humano para serem alimentados oportunamente, mas também da epidemiologia vacinal, que nos ensina que o efeito da vacinação depende não apenas das coberturas vacinais, mas também da interação de diferentes grupos populacionais (vacinados/não vacinados), ou seja, da imunidade de rebanho, e ainda, das características do agente predominante, que pode ter sofrido mutações adaptativas ao meio, para ele permanecer circulando de forma menos patogênica ou virulenta.

Os estudos oriundos dessa tese não esgotam a discussão sobre os assuntos abordados, mas ampliam os conhecimentos sobre o enfrentamento da pandemia de Covid-19 em país tropical de dimensões continentais, marcado por iniquidades históricas que se perpetuam até hoje. As desigualdades, devido à pandemia Covid-19, aumentaram ainda mais. É dever do Estado garantir aos brasileiros o direito à saúde, de forma universal, integral e equitativa, conforme os princípios do SUS. E nesse sentido, os resultados desses estudos podem contribuir para orientar as autoridades de saúde pública a distribuírem de forma equitativa os recursos e as tecnologias necessárias para combater a pandemia Covid-19.

Os modelos de regressão realizados nesses estudos podem ser utilizados para a criação de ferramentas do tipo “calculadores de predição”, visando auxiliar os gestores de saúde a conhecerem, por exemplo, o número de salas de vacinas adicionais que o seu município precisaria alcançar para melhorar o acesso da população às vacinas COVID-19, considerando suas características geopolíticas, socioeconômicas, demográficas etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xu J, Ma XP, Bai L, Wang M, Deng W, Ning N, et al. A systematic review of etiology, epidemiology, clinical manifestations, image findings, and medication of 2019 Corona Virus Disease-19 in Wuhan, China. *Med (United States)*. 2020;99(42):E22688.
2. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1449–59.
3. Andrade R de O. Covid-19 is causing the collapse of Brazil's national health service. *BMJ [Internet]*. 2020 Feb 20;368:m537. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m537>
4. Chai S, Li Y, Li X, Tan J, Abdelrahim MEA, Xu X. Effect of age of COVID-19 inpatient on the severity of the disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):1–9.
5. Chiesa V, Antony G, Wismar M, Rechel B. COVID-19 pandemic: Health impact of staying at home, social distancing and “lockdown” measures - A systematic review of systematic reviews. *J Public Heal (United Kingdom)*. 2021;43(3):E462–81.
6. Yen-Hao Chu I, Alam P, Larson HJ, Lin L. Social consequences of mass quarantine during epidemics: A systematic review with implications for the COVID-19 response. *J Travel Med*. 2020;27(7):1–14.
7. Rezapour A, Souresrafil A, Mehdi M, Heidarali M. Rezapour-2021-Economic evaluation of programs.pdf. *Int J Surg*. 2021;85(January):10–8.
8. Acosta-Coley I, Cervantes-Ceballos L, Tejeda-Benítez L, Sierra-

- Márquez L, Cabarcas-Montalvo M, García-Espiñeira M, et al. Vaccines platforms and COVID-19: what you need to know. *Trop Dis Travel Med Vaccines* [Internet]. 2022;8(1):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40794-022-00176-4>
9. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and sars-cov-2. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):549–56.
 10. World Health Organization. SARS outbreak contained worldwide [Internet]. Media centre. 2003. p. 1–3. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr56/en/>
 11. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia [Internet]. Vol. 35, *Saudi Medical Journal*. 2014. p. 1293. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON363>
 12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
 13. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264–6.
 14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
 15. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Who. 2021. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
 16. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure,

- replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418–23.
17. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1102:26–38.
 18. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*. 2011;174(1):11–22.
 19. Aghamirza Moghim Aliabadi H, Eivazzadeh-Keihan R, Beig Parikhani A, Fattahi Mehraban S, Maleki A, Fereshteh S, et al. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. *MedComm*. 2022;3(1):1–42.
 20. Lou F, Li M, Pang Z, Jiang L, Guan L, Tian L, et al. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. *Front Immunol*. 2021;12(November):1–19.
 21. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
 22. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020;92(4):455–9.
 23. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
 24. Ravindra K, Malik VS, Padhi BK, Goel S, Gupta M. Asymptomatic infection and transmission of COVID-19 among clusters: systematic review and meta-analysis. *Public Health* [Internet]. 2022 Feb;203(January):100–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033350621004649>
 25. Bae S, Lim JS, Kim JY, Jung J, Kim S-H. Transmission Characteristics

- of SARS-CoV-2 That Hinder Effective Control. *Immune Netw* [Internet]. 2021;21(1):1–8. Available from: <https://immunenetw.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2021.21.e9>
26. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Mar 25;93(3):1449–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26424>
 27. Bobrovitz N, Arora RK, Cao C, Boucher E, Liu M, Donnici C, et al. Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(6 June):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252617>
 28. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Mar;27(3):331–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20306510>
 29. Araf Y, Akter F, Tang Y dong, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825–32.
 30. Brasil. Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença - Notícia - UNA-SUS [Internet]. Sistema Universidade Aberta do SUS. 2020. Available from: <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>
 31. Boschiero MN, Capasso Palamim CV, Ortega MM, Mauch RM, Lima Marson FA. One year of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in brazil: A political and social overview. *Ann Glob Heal*. 2021;87(1):1–27.
 32. IBGE. IBGE | Portal do IBGE | IBGE [Internet]. Ibge. 2020. p.

- <https://www.ibge.gov.br/>. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>
33. Costa AM, Rizzotto MLF, Lobato L de VC. Na pandemia da Covid-19, o Brasil enxerga o SUS. *Saúde em Debate*. 2020;44(125):289–96.
 34. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico Nº 30 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2020/boletim-epidemiologico-no-30-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>
 35. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58–60.
 36. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: Past, present and future. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014;369(1645).
 37. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(2):83–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
 38. Li Y Der, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):1–23.
 39. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018;9(SEP).
 40. Evans SR. Fundamentals of clinical trial design. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010;3(1):19–27.
 41. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults , by Vaccination Status — New York , May 3 – July 25 , 2021. 2021;70(34):1150–5.
 42. Cao Z, Liu L, Du L, Zhang C, Jiang S, Li T, et al. Potent and persistent

- antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virology J* [Internet]. 2010;7(1):299. Available from: <http://www.virologyj.com/content/7/1/299>
43. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, Stanhope J, Graham RL, Peterson EC, et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(19).
 44. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. Vol. 41, *Ultrasound in medicine & biology*. 2021. p. 2990–3000. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 45. Malik JA, Ahmed S, Mir A, Shinde M, Bender O, Alshammari F, et al. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges. *J Infect Public Health* [Internet]. 2022 Feb;15(2):228–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034122000028>
 46. World Health Organization. WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access [Internet]. *Who*. 2020. p. 2020–2. Available from: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
 47. University O, School OM. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Our World in Data [Internet]. *Our World in Data*. 2022. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
 48. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(2):205–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y>

49. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(6):1055–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01337-2>
50. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:1–15.
51. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2022;28(2):202–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>
52. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10328):924–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0)
53. WHO. WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 Vaccines in the context of limited supply: An approach to inform planning and subsequent recommendations based on epidemiological setting and vaccine supply scenarios. 2021;(October 2020):1–24. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342917>
54. Zamir E, Gillis P. The pandemic of the unvaccinated: a Covid-19 ethical dilemma. *Hear Lung* [Internet]. 2022;000:15–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.08.016>
55. Khubchandani J, Sharma S, Price JH, Wiblishauser MJ, Sharma M, Webb FJ. COVID-19 Vaccination Hesitancy in the United States: A Rapid National Assessment. *J Community Health* [Internet].

- 2021;46(2):270–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00958-x>
56. Dadras O, Alinaghi SAS, Karimi A, Shojaei A, Amiri A, Mahdiabadi S, et al. COVID-19 Vaccines' Protection Over Time and the Need for Booster Doses; a Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;10(1):1–12.
 57. Roghani A. The relationship between macro-socioeconomics determinants and COVID-19 vaccine distribution. *AIMS Public Heal*. 2021;8(4):655–64.
 58. de Oliveira BRB, da Penha Sobral AIG, Marinho MLM, Sobral MFF, de Souza Melo A, Duarte GB. Determinants of access to the SARS-CoV-2 vaccine: a preliminary approach. *Int J Equity Health*. 2021;20(1):1–11.
 59. ANVISA. Anvisa aprova por unanimidade uso emergencial das vacinas — Português (Brasil) [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-por-unanimidade-uso-emergencial-das-vacinas>
 60. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):39–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
 61. Hongxing Pan, Qianhui Wu, Gang Zeng, Juan Yang, Deyu Jiang, Xiaowei Deng, Kai Chu, Wen Zheng, Fengcai Zhu, Hongjie Yu WY. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1>
 62. ANVISA. Coronavac (Butantan) — Português (Brasil).

63. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111.
64. ANVISA. Oxford_Covishield (Fiocruz e Astrazeneca) — Português (Brasil).
65. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585–94.
66. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.06.28.21259420. Available from:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2%0A>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2.abstract>
67. ANVISA. O que muda com o registro de uma vacina? — Português (Brasil) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/o-que-muda-com-o-registro-de-uma-vacina>
68. ANVISA. Comirnaty (Pfizer_Wyeth) — Português (Brasil).
69. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
70. Evans SJW, Jewell NP. Vaccine Effectiveness Studies in the Field. *N Engl J Med*. 2021;385(7):650–1.
71. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19 – Associated

- Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(January 21, 2022):1–8.
72. ANVISA. Anvisa aprova uso emergencial da vacina da Janssen — Português (Brasil) [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-vacina-da-janssen/>
73. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187–201.
74. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med.* 2022;386(9):847–60.
75. Botton J, Semenzato L, Jabagi MJ, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, et al. Effectiveness of Ad26.COV2.S Vaccine vs BNT162b2 Vaccine for COVID-19 Hospitalizations. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):2–7.
76. Ministério de Saúde (Brasil). Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 — Português (Brasil) [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19/view>
77. Macedo LR, Struchiner CJ, Maciel ELN. Backdrop to the development of brazil’s national covid-19 immunization plan. *Cienc e Saude Coletiva.* 2021;26(7):2859–62.
78. Lana RM, Freitas LP, Codeço CT, Pacheco AG, De Carvalho LMF, Villela DAM, et al. Identification of priority groups for COVID-19 vaccination in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2021;37(10):1–14.
79. Kupek E. Low COVID-19 vaccination coverage and high COVID-19 mortality rates in Brazilian elderly. *Rev Bras Epidemiol.* 2021;24:1–11.

80. Victora CG, Castro MC, Gurzenda S, Medeiros AC, França GVA, Barros AJD. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. *eClinicalMedicine*. 2021;38.
81. BRASIL. Vacinometro COVID-19 [Internet]. Ministério da Saúde. 2022. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEM AS_C19_Vacina_v2.html#
82. Ministério de Saúde (Brasil). Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Ministério da Saúde do Brasil. 2014. 176 p.
83. Lima MA, Rodrigues R de S, Delduque MC. Vacinação contra a Covid-19: avanços no setor da saúde no Brasil. *Cad Ibero-Americanos Direito Sanitário*. 2022;11(1):48–63.
84. Santos Domingues CMA. Challenges for implementation of the COVID-19 vaccination campaign in brazil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):1–5.
85. Lima AA, Pinto EDS. O contexto histórico da implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e sua importância para o Sistema Único de Saúde (SUS). *Scire Salut*. 2017;7(1):53–62.
86. Teixeira MG, Costa M da CN, Carmo EH, De Oliveira WK, Penna GO. Health surveillance at the SUS: Development, effects and perspectives. *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(6):1811–8.
87. Hasan T, Beardsley J, Marais BJ, Nguyen TA, Fox GJ. The implementation of mass-vaccination against SARS-CoV-2: A systematic review of existing strategies and guidelines. *Vaccines*. 2021;9(4):1–15.
88. de Almeida LY, Domingues J, Rewa T, Baptista Novaes D, do Nascimento AAA, Bonfim D. Implementação da estratégia drive-through para vacinação COVID-19: um relato de experiência. *Rev da*

- Esc Enferm da USP [Internet]. 2022;56:505–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342022000100702&tlng=pt
89. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Fam Med Prim Care*. 2016;5(1):7.
 90. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634–42.
 91. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM. Study Designs for Evaluating Different Efficacy and Effectiveness Aspects of Vaccines. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1997 Nov 15;146(10):789–803. Available from: <https://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/696972>
 92. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: Efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1607–10.
 93. Shim E, Galvani AP. Distinguishing vaccine efficacy and effectiveness. *Vaccine* [Internet]. 2012 Oct;30(47):6700–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X12012388>
 94. Organização Mundial de Saúde. Orientação para a elaboração de um plano nacional de operacionalização da vacinação contra a Covid-19. 2020;
 95. Cataldo R, Arancibia M, Stojanova J, Papuzinski C. Conceptos generales en bioestadística y epidemiología clínica: estudios observacionales con diseños transversal y ecológico. *Medwave*. 2019;19(8):e7698.
 96. Wakefield J. Ecologic studies revisited. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:75–90.

RESEARCH

Open Access



Effect of vaccination against Covid-19 one year after its introduction in Brazil

Jadher Percio^{1*}, Cibelle Mendes Cabral², Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato², Dalva Maria de Assis¹, Lely Stella Guzmán-Barrera³ and Wildo Navegantes de Araújo¹

Abstract

Background: Worldwide, several efforts have been made to develop, distribute and administer safe and effective vaccines to reduce morbidity and mortality and control the Covid-19 pandemic. This study aimed to analyze the effect of vaccination against Covid-19, one year after its introduction in Brazil.

Methods: An ecological study that analyzed the general effect of vaccination against Covid-19 on disease morbidity and mortality indicators among the Brazilian population aged 18 years or older per epidemiological week (EW), comparing the pre and postvaccination period. Morbidity and mortality indicators were calculated from secondary databases (hospitalization rate, severity, case fatality rate and mortality) and vaccination coverage by age groups (18 to 59 years and 60 years or older). Morbimortality trends were estimated using the JoinPoint model and their association with vaccine coverage using the Poisson model.

Results: The average weekly percentage change (AWPC) of morbidity and mortality indicators reduced after the introduction of Covid-19 vaccination: hospitalization rate (from 15.3% to -6.0%), severity (from 0.4% to -0.2%), case fatality rate (from 0.3% to -0.2%) and mortality (from 20.5% to -4.3%). The following indicators were inversely associated with the increase in vaccine coverage against Covid-19: hospitalization (IRR: 0.974), mortality (IRR: 0.975) and lethality for people aged 60 years or older (IRR: 0.997).

Conclusions: In spite of the three epidemic waves and the circulation of variants of concern, the general effect of vaccination against Covid-19 in reducing the trend of morbidity and mortality from the disease in Brazil was demonstrated. These findings contribute to a better understanding of the mass vaccination program against Covid-19 and may inform future public health policies.

Keywords: Covid-19. Pandemic, Vaccination programs, COVID-19 vaccines, Vaccination coverage, Time series analysis, Brazil

Background

The Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), whose etiological agent is the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was responsible for the

biggest public health emergency in recent centuries – the Covid-19 pandemic [1].

Since the beginning of the Covid-19 pandemic in 2020, several efforts have been made worldwide for the accelerated development of safe and effective vaccines initially aimed at reducing hospitalizations and deaths from the disease [2].

Vaccines represent one of the most cost-effective technologies for disease prevention and control, contributing greatly to strengthening global health and consequently, restoring the economy of countries that were impacted, directly and indirectly, by the Covid-19 pandemic [3].

*Correspondence: j.percio@hotmail.com

¹ University of Brasília, UNB, Darcy Ribeiro University Campus, Gleba A, North Sector, Via L3 North, CEP: 70.723-040, Brasília/DF, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article



The World Health Organization (WHO), in December 2020, approved the first COVID-19 vaccines for emergency use, which are now massively purchased and administered by countries, depending on the global availability of vaccines and supplies [4].

Each country was responsible for preparing its National Operational Plan (NOP) for vaccination against Covid-19, which was mainly guided by the WHO recommendations and generally implemented by the National Immunization Programs (NIP) [5, 6].

The effect of vaccines can be measured both at the individual level, considering the result observed in susceptible populations, infected individuals and on disease progression; and at the population level, depending on vaccination coverage, the distribution of vaccines and the interaction between different population groups (vaccinated and unvaccinated, for example) [7].

In this respect, several studies have been published about the effect of COVID-19 vaccines on individuals. On the other hand, the evidence available on the effect of vaccination against Covid-19 at the population level is scarce [8].

Mathematical models have estimated that to achieve herd immunity against SARS-CoV-2, approximately 65–70% of the population should be immunized against Covid-19 [9].

In Brazil, in 2020, the seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 was considered low, ranging from 3 to 15%, totaling approximately 212 million people infected before the start of vaccination against Covid-19, which in this country, began on January 17, 2021 [10, 11].

Four months after the start of vaccination against Covid-19 in Brazil, about 95% of Brazilians aged 80 or older had already received at least the first dose of the vaccine. During this period, there was a reduction in the proportionality of deaths from Covid-19 among people aged 80 years or older which reduced from 25 to 30% at the beginning of vaccination, to 13%, after four months of vaccination against Covid-19 in the country [12].

However, after three years of the pandemic, Brazil was responsible for at least 10 of every 100 deaths from Covid-19 recorded worldwide by the WHO [13]. Therefore, this study aimed to estimate the effect of vaccination against Covid-19 in Brazil, after more than a year of the introduction and administration of COVID-19 vaccines throughout the country.

Methods

Study design

This is an ecological study that analyzed the temporal trend of morbidity and mortality of Covid-19 in Brazil, comparing two periods: before (pre) and after (post) the introduction of vaccination against Covid-19. The effect of vaccination on vaccinated and unvaccinated people

was analyzed in combination with its outcome at the population level, that is, the overall effect of the NOP of vaccination against Covid-19 in the country [7].

Context

In Brazil, the NOP for vaccination against Covid-19 was guided by the Ministry of Health and executed by the Municipalities with the support of the States, through the Unified Health System (SUS, in Portuguese). The SUS guarantees access to health services of the Brazilian population at all levels of health care and health surveillance, in a cost free, universal and equitable manner [14].

In Brazil, four different COVID-19 vaccines were introduced that were developed on three different platforms: i) non-replicating viral vector (AstraZeneca/Oxford University and Janssen Pharmaceutical), ii) inactivated virus (Sinopharm) and iii) messenger RNA- mRNA (Pfizer/BioNTech). These vaccines have particular indications of vaccination schedule (single dose, two doses and additional or booster doses) and target population. Additionally, they have different efficacy, effectiveness and safety results [15–18].

Initially, elderly people (60 years or older), with health conditions that increase the risk for severe illness, health professionals and other groups of greater vulnerability to the disease were contemplated for vaccination against Covid-19 in Brazil. Later, in May 2021, the population aged 18 to 59 began to be vaccinated according to the guidelines of the Brazilian NOP [19]. Subsequently, in June 2021 the vaccination of adolescents (12 to 17 years old) was started and in December 2021, children aged 5 to 11 years were also included for vaccination against Covid-19 in the country [11].

The variants of concern (VOCs) or of interest (VICs) of the SARS-CoV-2 virus that circulated in Brazil were as follows: Gama (former P.1, identified in Dec/2020), Delta (former B.1.617. 2, identified in Jun/2021) and Omicron (B.1.1.529, identified in Dec/2021) [20].

Sources and use of data

Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe, in Portuguese)

This is the official system for the registration of hospitalized cases and deaths of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Brazil, whose database is made available without nominal identification of cases (anonymized data) through the link: <https://opendatasus.saude.gov.br/organization/ministry-of-health>.

The databases used in the study (SARS-2020 and SARS-2021) were obtained on August 8, 2021. Data such as date of onset of symptoms, age (18 to 59 years / 60 years or older), admission in the Intensive Care Unit

(ICU), use of invasive ventilatory support, final disease classification (Covid-19), confirmation criteria (laboratory), case evolution (death) and date of evolution were used for analysis.

National Health Data Network (RNDS, in Portuguese)

It integrates different databases on records of doses of COVID-19 vaccines administered in Brazil, including the National Immunization Program Information System (SIPNI, in Portuguese), the Primary Health Care Information System (e-SUS APS, in Portuguese) among others.

The database was obtained for analysis on August 8, 2021, through the link: <https://localizasus.saude.gov.br/>. Data such as date of vaccination, age (18 to 59 years / 60 years or older) and dose type (dose 1, dose 2, single dose or booster dose) were used for analysis.

Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, in Portuguese)

Population estimates were obtained by age groups (18 to 59 years / 60 years or older) for the analyzed period. Data are available through the link: <https://www.ibge.gov.br/>.

Selection criteria

Hospitalized cases of Covid-19, confirmed by laboratory criteria, reported in SIVEP-Gripe, in the following age groups were selected: i) 18 to 59 years, and ii) 60 years or older; and had the onset of symptoms or died between February 16, 2020, and April 2, 2022.

The choice of this period considered the introduction of the SARS-CoV-2 virus in Brazil, in 2020 and the first year after the start of vaccination against Covid-19 counted from January 18, 2021 (EW 3/2021) with an addition of three more months to include the period of dissemination of the Omicron variant in the country.

Variables

The following variables were processed and analyzed in the study:

- Hospitalization rate per 1,000,000 inhabitants: the numerator used was the number of hospitalized cases per EW of symptom onset and the denominator used was the number of people residing in the country per age group.
- Severity (%): the numerator used was the number of cases admitted to the ICU and/or who received invasive ventilatory support, and the denominator applied was the number of hospitalized cases, disaggregated by age group and EW of symptoms onset.
- Case fatality rate (%): the numerator used was the number of deaths and the denominator used was the

number of hospitalized cases, separated by age group and EW of symptoms onset.

- Mortality per 1,000,000 inhabitants: the numerator used was the number of deaths per EW on the date of evolution and the denominator used was the number of people residing in the country per age group.
- Vaccination coverage (%): the numerator used was the number of people per age group with a complete vaccination schedule (two doses or a single dose) of any COVID-19 vaccine established in the NOP and the denominator used was the number of people residing in the country per age group and year.

Data analysis

JoinPoint regression model

Trends and temporal changes were estimated for all indicators using the JoinPoint regression model. Inflection points (joinpoints) in temporal trends and regression coefficients were estimated while the ideal number of joinpoints was selected through a permutation test, estimated by the traditional Bayesian Information Criteria (BIC3) method, considering a level of statistical significance of <0.05 [21].

The EWs were attributed as an independent variable and indicators of morbidity and mortality of Covid-19 as dependent variables. In summary, time trends were converted into Weekly Percentage Changes (WPC); for example, the temporal change of an indicator of morbidity and mortality from Covid-19, estimated from one joinpoint to the next, can be estimated as a percentage of weekly increase, when positive or weekly decrease, when negative.

To allow a detailed comparison, a weighted average of the combined WPC, the Average Weekly Percentage Change (AWPC), was calculated for the pre-vaccination (EW 8/2020 to EW 2/2021) and post-vaccination periods (EW 3/2021 to EW 13/2022). The 95% confidence intervals (95% CI) of the AWPC were also calculated for the analyzed periods.

Poisson's regression model

Simple Poisson regression models were used to analyze the association between vaccination coverage (dependent variable) and Covid-19 morbidity and mortality indicators (independent variables). Incidence-rate ratios (IRR) and their respective 95% CI were calculated, considering a significance level, <0.05 . The model fit was evaluated by the *pseudo R2* statistical method, which measured the reduction in deviation due to the explanatory variable.

Ethical aspects

The databases obtained for analysis in this study are publicly accessible and do not have variables that could identify the population studied. In this regard the study was exempted from ethical review by a Human Research Ethics Committee according to current legislation in Brazil.

Results

During the study period, there were 2,853,679 reports of SARS hospitalizations among people over 18 years of age, of which 1,742,473 (61.1%) were laboratory confirmed for Covid-19, including 624,747 (35.9%) cases considered severe and 563,821 (32.4%) deaths from the disease.

Analysis of time trends: 60 years and older

The time series of morbidity and mortality and vaccination against Covid-19 for people aged 60 years or older can be seen in Fig. 1. The estimated WPC for each time interval between two joinpoints can be seen in detail in Appendix Table 3.

The distribution of hospitalizations and deaths in this population group showed the occurrence of three epidemic waves in the analyzed period. On the other hand, severity and case fatality rate showed less temporal variability.

The first wave had its peak of hospitalizations in EW 20/2020 (382.92 hospitalized cases per 1 million inhabitants) and lasted until EW 43/2020 when the second wave began, reaching its maximum point in EW 11/2021 (868.91 hospitalized cases per 1 million inhabitants). The third wave started in EW 51/2021 and reached its peak in EW 3/2022 (609.2 hospitalized cases per 1 million inhabitants).

Regarding the temporal trend of mortality, the first peak was observed in EW 21/2020 (175.58 deaths per 1 million inhabitants), the second was reached in EW 13/2021 (429.39 deaths per 1 million inhabitants) and the third took place in EW 5/2022 (196.69 deaths per 1 million inhabitants).

After the introduction of vaccination against Covid-19, in January 2021 (EW 3), until March 2022 (EW 13), the cumulative vaccination coverage for people aged 60 years or older was 94.7% for the first dose, 94.0% for the second dose and 70.9% for the booster dose.

Analysis of time trends: 18 to 59 years

In addition, the time series of morbidity and mortality and vaccination against Covid-19 for people aged 18 to 59 years can be observed in Fig. 2. On the other hand, the estimated WPC for this population group, for each time interval between two joinpoints, can be verified in detail in Appendix Table 4.

Unlike that observed with older people, the distribution of hospitalizations and deaths in this population

group was mild, and only one epidemic wave was detectable in the analyzed period. The peak of hospitalizations occurred in EW 19/2021 (242.38 hospitalized cases per 1 million inhabitants), therefore, the peak in mortality occurred in EW 20/2021 (59.63 deaths per 1 million inhabitants). Severity and case fatality rate also showed less temporal variability in this group.

Accumulated vaccination coverage for people aged 18 to 59 at the end of the study period was 93.9% for the first dose, 86.1% for the second dose and 37.2% for the booster dose.

Analysis of the effect of vaccination against Covid-19 on temporal trends in morbidity and mortality

The regression analysis using the Joinpoint model identified that, in both groups analyzed (Table 1), there was a weekly trend of increased morbidity and mortality in the pre-vaccination period (p -value < 0.05) and a reduction in the values observed in the post-vaccination period (p -value < 0.05); except for the case fatality rate in people aged 18 to 59 years in the last analyzed period (p -value > 0.05).

Regarding the regression analysis using the Poisson model, it was demonstrated that, for all groups analyzed, vaccination coverage was inversely associated with the hospitalization rate (p -value < 0.05), with the case fatality rate (p -value < 0.05) and with mortality (p -value < 0.05) associated with Covid-19; except for severity (p -value > 0.05). The models that were statistically significant (p -value < 0.05) explained between 1.6% and 72.4% of the observed variance of the outcome (Table 2).

Discussion

The present study estimated the population effect of vaccination against Covid-19 in Brazil, more than a year of implementation of the NOP, analyzing the association of vaccination coverage with the temporal trend of morbidity and mortality indicators. Two population groups (people aged 18 to 59 and aged 60 years or older), were analyzed by comparing temporal trends in the pre- and post-vaccination periods.

In summary, our findings indicate that vaccination against Covid-19 had an influence on the reduction of hospitalizations and deaths from the disease in Brazil. The hospitalization rate and mortality per 1 million inhabitants had a strong inverse association with vaccination coverage. This association was statistically significant in both groups analyzed. In contrast, vaccination had less influence on severity and case fatality rate.

The most intense epidemic wave of Covid-19 was observed in the age group of 60 years or older and occurred during the predominance of the Gamma

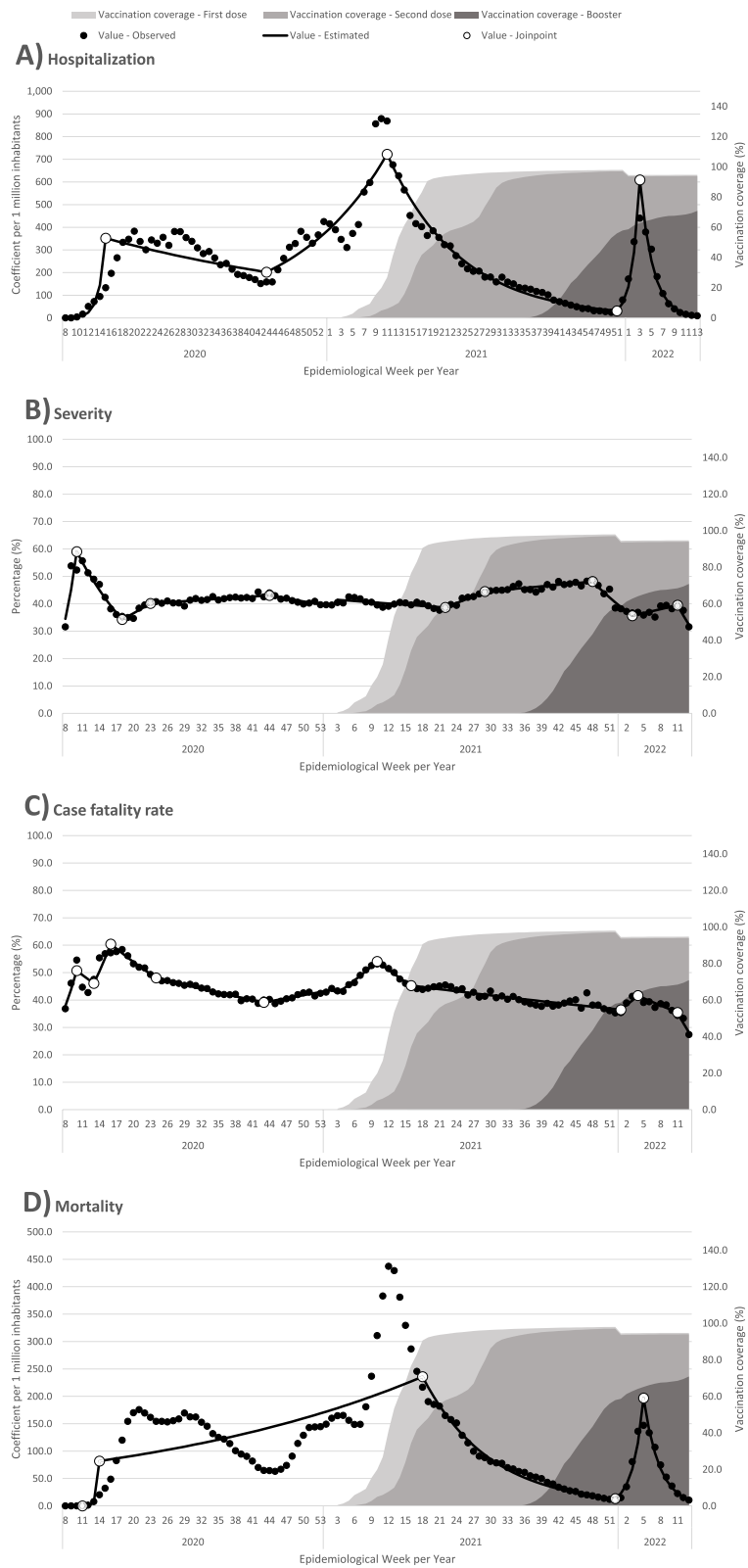


Fig. 1 Temporal trends in Covid-19 morbidity and mortality indicators and Covid-19 vaccine coverage for people aged 60 or older. Brazil, 2020–22

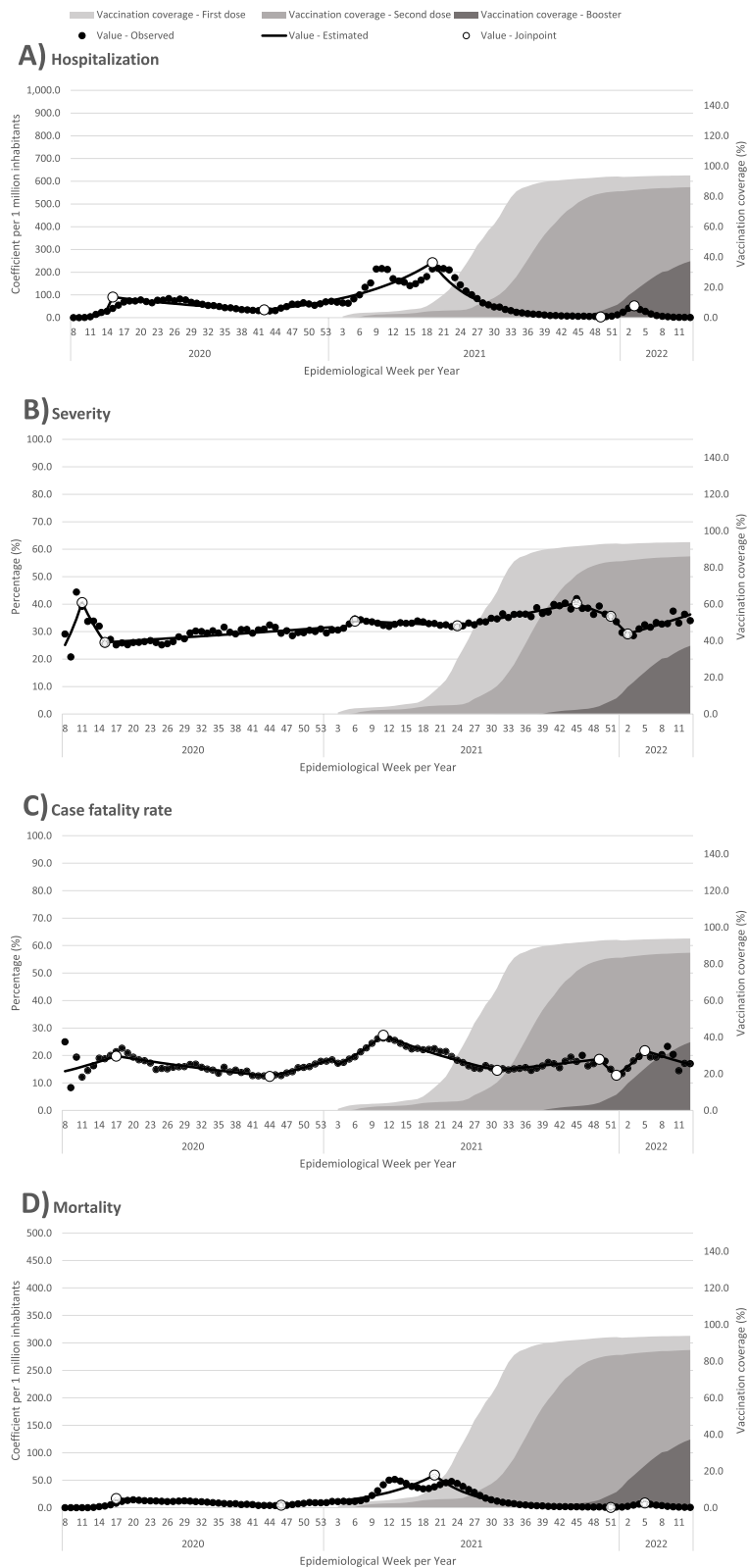


Fig. 2 Temporal trends in Covid-19 morbidity and mortality indicators and Covid-19 vaccine coverage for people aged between 18 and 59, Brazil, 2020–22

Table 1 Temporal trends of Covid-19 morbidity and mortality indicators in the pre- and post-vaccination periods per age groups and in total. Brazil, 2020–22

Indicators	Population (age in years)	Pre-vaccination				Post-vaccination			
		AWPC	95% CI		P-Value	AWPC	95% CI		P-Value
			Low	High			Low	High	
Hospitalization	18 to 59	15.3	12.4	18.3	<0.001	-6.6	-7.8	-5.4	<0.001
	60 or older	15.8	13.1	18.5	<0.001	-5.6	-6.6	-4.7	<0.001
Severity ^a	18 to 59	0.5	-0.8	1.8	<0.001	0.3	-0.2	0.8	<0.001
	60 or older	0.3	-0.1	0.6	<0.001	-0.4	-0.7	-0.1	<0.001
Case fatality rate	18 to 59	0.6	-0.5	1.7	<0.001	0.0	-1.1	1.2	1.000
	60 or older	0.3	-0.1	0.8	<0.001	-0.7	-1.2	-0.1	<0.001
Mortality	18 to 59	18.5	15.9	21.2	<0.001	-4.0	-5.3	-2.8	<0.001
	60 or older	21.5	17.8	25.2	<0.001	-4.3	-5.4	-3.1	<0.001

^a Covid-19 cases admitted to the ICU and/or who received invasive ventilatory support

Table 2 Association of vaccine coverage with Covid-19 morbidity and mortality indicators per age groups and in total. Brazil, 2020–22

Indicators	Population (age in years)	IRR	95% IC		P-value	Pseudo R2
			Low	High		
Hospitalization	18 to 59	0.965	0.963	0.966	<0.001	72.4%
	60 or older	0.982	0.982	0.983	<0.001	63.0%
Severity ^a	18 to 59	1.001	1.000	1.002	0.238	0.4%
	60 or older	1.001	1.000	1.002	0.205	0.4%
Case fatality rate	18 to 59	0.998	0.997	1.000	0.019	1.6%
	60 or older	0.997	0.996	0.998	<0.001	6.5%
Mortality	18 to 59	0.965	0.962	0.969	<0.001	62.0%
	60 or older	0.983	0.983	0.984	<0.001	58.7%

^a Covid-19 cases admitted to the ICU and/or who received invasive ventilatory support

variant, eight weeks after the start of vaccination against Covid-19 in the country (EW 11/2021). In that period, vaccination coverage for the first dose was 26.8% and for the second dose it was 6.0%, and there was still no official recommendation for the booster dose.

Therefore, the third epidemic wave, observed in the same group of people, occurred exactly one year after the start of vaccination against Covid-19 (EW 3/2022), when vaccination coverage for people aged 60 years or older was 94, 6.0% for the first dose, 93.7% for the second dose and 62.8% for the booster dose. At that time, the circulation of the Omicron variant predominated in the country.

However, the regression models in this study demonstrated a statistically significant effect in reducing the risk of hospitalizations and deaths from Covid-19 with the increase in vaccine coverage in Brazil. In the case of people

aged 60 years or older, for example, with each weekly percentage increase in vaccination coverage, the hospitalization rate was reduced by 0.02% (IRR: 0.982), the case fatality rate at 0.01% (IRR: 0.997) and the mortality rate at 0.02% (IRR: 0.983).

A study that evaluated the initial impact of vaccination on the Covid-19 pandemic in the United States of America (USA) showed that vaccination also significantly slowed the increase of cases and hospitalizations for the disease. It was demonstrated that an additional increase of one person vaccinated per 100 inhabitants (with two doses) reduced by 1.1% the weekly incremental rates of cases and hospitalizations. Based on these estimates, vaccination reduced the number of new cases by 4.4 million and by 0.12 million cases hospitalizations in the US initially [22].

Another study showed that in six countries (Israel, United Arab Emirates, Chile, Hungary, Qatar and

Serbia), where at least 50% of their population had been vaccinated, peaks of Covid-19 occurred after the start of vaccination and before obtaining herd immunity. However, they concluded that vaccination against Covid-19 contributes to the reduction of cases of the disease, ranging from 1.46 to 50.91%, and their models explained the variability of outcomes from 57.2% to 89.9% [23].

This condition may have been aggravated by the circulation of highly adapted and transmissible variants, such as Delta and Omicron, and by the low coverage of the booster dose whose objective was to boost the immunity of those who had been earlier vaccinated against Covid-19, especially in older people and those with comorbidities.

VOCs or VICs invariably present greater virulence or transmission capacity, and may even escape the immunity already acquired (via vaccine or natural infection), contributing to decrease in the effectiveness of COVID-19 vaccines [24–26].

In the UK, a study demonstrated that the effectiveness of COVID-19 vaccines for the Delta variant compared to the Alpha variant was reduced by 37% for the first dose and 6 to 10% for the second dose [27]. Similar results were found in relation to the Omicron variant [25].

Our study showed that vaccination coverage for booster doses was incipient and had slow advancement in Brazil. Although the supply and availability of vaccines has progressively increased, vaccine hesitancy and the feeling of security by the population brought about by the rapid decrease in cases may be related to low adherence to booster doses [11, 28].

With decrease in the effectiveness of vaccines against new variants, the vaccination coverage needed to achieve herd immunity increases [23]. A study conducted in the USA showed, for example, that for a vaccine with an effectiveness of 80%, at least 82% of the population should be immunized to achieve herd immunity to the point of reducing deaths from Covid-19 [9].

The efficacy of the vaccines used in Brazil, before the circulation of the Delta and Omicron variants, ranged from 54 to 95% to prevent infection with SARS-CoV-2 and from 67 to 76% to prevent moderate to critical cases of Covid-19 [15–18]. To achieve the much-desired herd immunity in Brazil, vaccination coverage must be high and maintained in all population groups.

To the best of our knowledge, this is the first published study that used this method to analyze the population effect of vaccination against Covid-19. In this regard, this study contributes to findings of national and international interest, especially when considering the importance of a country of continental proportions like Brazil.

However, it should be noted that the method applied in this study has already been used by other researchers to analyze the population effect of vaccination on the control and prevention of other vaccine-preventable diseases, such as pneumococcal disease and chickenpox, for example [29, 30].

The interpretation of the results of this study must consider some limitations imposed, mainly, by the use of administrative data that may have underestimated the analyzed indicators, especially vaccination coverage, which depends on timely registration of disease cases and also the vaccinated cases in their respective information systems.

It is worth highlighting that individual data were not analyzed while comparing the rates among vaccinated people in relation to those who were not vaccinated, stratified by the number of doses received. Thus, it is important to note that the statistical association observed in this study does not reflect the individual effect of vaccination against Covid-19.

Finally, it should be considered that other factors, such as non-pharmacological measures – use of masks, social distancing, mass testing, among other interventions – may also have played an important role in controlling the pandemic in Brazil.

Conclusion

The findings of this study demonstrate that based on epidemiological surveillance data, the vaccination against Covid-19 had an important effect in controlling the epidemic in Brazil. This study suggests that, with the circulation of new variants of SARS-CoV-2 and the consequent decrease in the effectiveness of vaccines, new waves of Covid-19 may occur even with high vaccine coverage.

The fight against the pandemic continues to be an important challenge; therefore, it is necessary to consider making every effort to increase vaccine coverage, especially in relation to booster doses, and to invest heavily in the development of new, safe and effective vaccines to combat the new variants.

Appendix

Tables 3 and 4.

Table 3 Inflection points in the temporal trends of morbidity and mortality indicators for covid-19 among people aged 60 years or older. Brazil, 2020–22

Indicators	Joinpoint	EW/Year		Duration in weeks	WPC	95% IC		P-Value
		Start	The end			Low	High	
Hospitalization	0	8/2020	15/2020	7	143.8	124.8	164.3	< 0.001
	1	15/2020	43/2020	28	-2.0	-3.0	-0.9	< 0.001
	2	43/2020	11/2021	21	6.3	4.5	8.0	< 0.001
	3	11/2021	51/2021	40	-7.6	-8.1	-7.0	< 0.001
	4	51/2021	3/2022	4	110.2	55.3	184.7	< 0.001
Severity ^a	5	3/2022	13/2022	10	-35.5	-38.5	-32.4	< 0.001
	0	8/2020	10/2020	2	31.1	16.5	47.6	< 0.001
	1	10/2020	17/2020	7	-6.8	-8.6	-4.9	< 0.001
	2	17/2020	34/2020	17	1.0	0.5	1.4	< 0.001
	3	34/2020	20/2021	39	-0.2	-0.3	-0.1	0.001
Case fatality rate	4	20/2021	43/2021	23	0.9	0.6	1.2	< 0.001
	5	43/2021	13/2022	22	-1.6	-1.8	-1.3	< 0.001
	0	8/2020	16/2020	8	3.9	2.4	5.4	< 0.001
	1	16/2020	43/2020	27	-1.4	-1.7	-1.2	< 0.001
	2	43/2020	10/2021	20	1.4	1.0	1.8	< 0.001
Mortality	3	10/2021	39/2021	29	-0.9	-1.1	-0.7	< 0.001
	4	39/2021	9/2022	22	0.1	-0.3	0.4	0.655
	5	9/2022	13/2022	4	-6.9	-10.7	-3.0	0.001
	0	8/2020	11/2020	3	30.7	-20.4	114.6	0.286
	1	11/2020	14/2020	3	1271.0	408.7	3595.1	< 0.001
	2	14/2020	18/2021	57	1.9	1.3	2.5	< 0.001
	3	18/2021	52/2021	34	-8.1	-9.3	-6.9	< 0.001
	4	52/2021	5/2022	5	71.3	25.2	134.4	0.001
	5	5/2022	13/2022	8	-29.9	-37.1	-21.9	< 0.001

^a Covid-19 cases admitted to the ICU and/or who received invasive ventilatory support

Table 4 Inflection points in the temporal trends of morbidity and mortality indicators for covid-19 among people aged 18 to 59 years. Brazil, 2020–22

Indicators	Joinpoint	EW/Year		Duration in weeks	WPC	95% IC		P-Value
		Start	The end			Low	High	
Hospitalization	0	8/2020	15/2020	7	145.0	124.5	167.4	<0.001
	1	15/2020	42/2020	27	-3.5	-4.6	-2.3	<0.001
	2	42/2020	19/2021	30	6.7	5.6	7.8	<0.001
	3	19/2021	49/2021	30	-13.3	-14.2	-12.4	<0.001
	4	49/2021	3/2022	6	57.8	36.3	82.7	<0.001
Severity ^a	5	3/2022	13/2022	10	-33.7	-37.0	-30.2	<0.001
	0	8/2020	11/2020	3	17.3	7.3	28.3	0.001
	1	11/2020	15/2020	4	-10.4	-18.0	-1.9	0.017
	2	15/2020	49/2021	87	0.4	0.4	0.5	<0.001
	3	49/2021	2/2022	5	-5.3	-10.5	0.2	0.060
Case fatality rate	4	2/2022	13/2022	11	1.9	0.7	3.1	0.003
	0	8/2020	17/2020	9	3.7	0.4	7.1	0.028
	1	17/2020	44/2020	27	-1.7	-2.3	-1.0	<0.001
	2	44/2020	13/2021	22	3.5	2.5	4.4	<0.001
	3	13/2021	30/2021	17	-3.2	-4.5	-1.9	<0.001
Mortality	4	20/2021	13/2022	35	0.7	0.2	1.1	0.003
	0	8/2020	17/2020	9	183.4	161.2	207.6	<0.001
	1	17/2020	46/2020	29	-4.3	-5.7	-2.9	<0.001
	2	46/2020	20/2021	27	9.9	8.1	11.7	<0.001
	3	20/2021	51/2021	31	-13.4	-14.6	-12.3	<0.001
	4	51/2021	5/2022	6	52.5	24.8	86.3	<0.001
	5	5/2022	13/2022	8	-27.6	-34.4	-20.2	<0.001

^a Covid-19 cases admitted to the ICU and/or who received invasive ventilatory support

Abbreviations

BIC3: Bayesian Information Traditional Criteria; Covid-19: Coronavirus Disease 2019; E-SUS APS: Primary Health Care Information System; IBGE: Brazilian Institute of Geography and Statistics; 95% CI: 95% Confidence Interval; IRR: Incidence-Rate Ratios; USA: United States of America; WHO: World Health Organization; RNDS: National Health Data Network; SAGE: Strategic Advisory Group of Experts on Immunization; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; EW: Epidemiological Week; SI-PNI: National Immunization Program Information System; SIVEP-Gripe: Influenza Epidemiological Surveillance Information System; SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome; SUS: Unified Health System; ICU: Intensive Care Unit; VOCs: Variants of Concern; AWPC: Average Weekly Percentage Change; WPC: Weekly Percentage Change.

Authors' contributions

JP performed the collection, processing and analysis of data, bibliographic research and writing of the article. CMC, FF, DMA and LG contributed to the review and interpretation of data. WNA contributed to the study design and design. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

No funding.

Availability of data and materials

Datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. Furthermore, the original databases are publicly accessible and can be found through the links mentioned in the methods section.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Secondary publicly accessible data were used and the need for ethical approval was waived.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interest

The authors declare that they have no conflicting interests.

Author details

¹University of Brasília, UNB, Darcy Ribeiro University Campus, Gleba A, North Sector, Via L3 North, CEP: 70.723-040, Brasília/DF, Brazil. ²Department of Health Surveillance, Ministry of Health, SRTV 702, Via W5 North, CEP: 70.723-040, Brasília/DF, Brazil. ³Pan-American Organization / World Health Organization (PAHO/WHO) in Brazil, Lot 19 - Avenida das Nações, SEN - Asa Norte, Brasília/DF 70312-970, Brazil.

Received: 6 December 2021 Accepted: 10 October 2022

Published online: 18 November 2022

References

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948.

2. Der LY, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):1–23.
3. Acosta-Coley I, Cervantes-Ceballos L, Tejada-Benítez L, Sierra-Márquez L, Cabarcas-Montalvo M, García-Espiñeira M, et al. Vaccines platforms and COVID-19: what you need to know. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2022;8(1):1–19. <https://doi.org/10.1186/s40794-022-00176-4>.
4. Singh JA, Upshur REG. The granting of emergency use designation to COVID-19 candidate vaccines: implications for COVID-19 vaccine trials. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):e103–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30923-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30923-3).
5. Schaffer Deroo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 Vaccination Program. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(24):2458–9.
6. World Health Organization. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines in the context of limited supply: an approach to inform planning and subsequent recommendations based on epidemiological setting and vaccine supply scenarios, first issued 20 October 2020, latest update 16 July 2021 (No. WHO/2019-nCoV/Vaccines/SAGE/Prioritization/2021.1). World Health Organization. 2021.
7. Lahariya C. Vaccine epidemiology: a review. *J Fam Med Prim Care*. 2016;5(1):7.
8. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>.
9. Iboi EA, Ngonghala CN, Gumel AB. Will an imperfect vaccine curtail the COVID-19 pandemic in the U.S.? *Infect Dis Model*. 2020;5:510–24. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.07.006>.
10. De Figueiredo EA, Andre Polli D, De Andrade BB. Estimated prevalence of COVID-19 in Brazil with probabilistic bias correction. *Cad Saude Publica*. 2021;37(9):e00290120.
11. Bernardeau-Serra L, Nguyen-Huynh A, Sponagel L, SernizonGuimarães N, Teixeira de Aguiar RA, Soriano Marcolino M. COVID-19 Vaccination Strategy in Brazil: a case study. *Epidemiologia*. 2021;2(3):338–59.
12. Victora PC, Castro PMC, Gurzenda S, Medeiros AC, França GVA, Barros PAJD. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101036.
13. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Who. 2021. p. 1–5. Available at: <https://covid19.who.int/>
14. Boschiero MN, CapassoPalamim CV, Ortega MM, Mauch RM, Lima Marson FA. One year of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Brazil: a political and social overview. *Ann Glob Heal*. 2021;87(1):1–27.
15. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111.
16. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8).
17. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187–201.
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância emSaúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde; 2022. p. 121. il. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf
20. Genomahcov – Fiocruz – Genomahcov – Fiocruz. Available at: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/>
21. Martinez-Beneito MA, García-Donato G, Salmerón D. A Bayesian Jointpoint regression model with an unknown number of break-points. *Ann Appl Stat*. 2011;5(3):2150–68.
22. Chen X, Huang H, Ju J, Sun R, Zhang J. Impact of vaccination on the COVID-19 pandemic in U.S. states. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05498-z>.
23. Chen YT. The effect of vaccination rates on the infection of covid-19 under the vaccination rate below the herd immunity threshold. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7491.
24. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* (80-). 2021;371(6534):1103–4.
25. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825–32.
26. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, Zahradník J, Supasa P, Liu C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467–484 e15.
27. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585–94.
28. Bhopal S, Nielsen M. Vaccine hesitancy in low- And middle-income countries: Potential implications for the COVID-19 response. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):113–4.
29. Amodio E, Casuccio A, Tramuto F, Costantino C, Marrella A, Maida CM, et al. Varicella vaccination as useful strategy for reducing the risk of varicella-related hospitalizations in both vaccinated and unvaccinated cohorts (Italy, 2003–2018). *Vaccine*. 2020;38(35):5601–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.076>.
30. Chávez AF, Comas LG, Moreno JCS, Moreno RC, de Provens OCP, Andrés JMA. Effect of childhood pneumococcal vaccination and beta-lactam antibiotic use on the incidence of invasive pneumococcal disease in the adult population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(7):1529–38.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

