



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM - PPGENF

Lilian Reinaldi Ribeiro Pirozi

Análise de custo-utilidade das vacinas para covid-19 disponíveis no Brasil

Rio de Janeiro/RJ

2022

Lilian Reinaldi Ribeiro Pirozi

Análise de custo-utilidade das vacinas para covid-19 disponíveis no Brasil

Dissertação defendida avaliação da banca do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem – PPGENF do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração: Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde no âmbito do SUS

Linha de Pesquisa: Saberes e Práticas de Cuidar e Ser Cuidado

Orientador: Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva.

Rio de Janeiro/RJ

2022

Lilian Reinaldi Ribeiro Pirozi

Análise de custo-utilidade das vacinas para covid-19 disponíveis no Brasil

Dissertação defendida avaliação da banca do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem – PPGENF do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração: Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde no âmbito do SUS

Linha de Pesquisa: Saberes e Práticas de Cuidar e Ser Cuidado

Orientador: Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva.

Aprovada em ____/____/2022.

Banca Examinadora:

Presidente: Professor Dr. ROBERTO CARLOS LYRA DA SILVA

Primeiro Examinador: Professor Dr. ANTONIO AUGUSTO DE FREITAS PEREGRINO

Segundo Examinador: Professor Dr. CARLOS ROBERTO LYRA DA SILVA

Suplente: Professor Dr. CRISTIANO BERTOLOSSI MARTA

Suplente: Professora Dr. ANTÔNIO EDUARDO VIEIRA DOS SANTOS

Suplente: Professor Dr. FERNANDO ROCHA PORTO

DEFESA

*ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DAS VACINAS PARA COVID-19
DISPONÍVEIS NO BRASIL*

LILIAN REINALDI RIBEIRO PIROZI

APRESENTADO EM: 19/08/2022

BANCA EXAMINADORA:



Prof.º Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva.

Presidente/Orientador

Prof.^a Antônio Augusto De Freitas Peregrino

1ª Examinadora

Prof. Dr. Carlos Roberto Lyra Da Silva

2º Examinador

Prof. Dr. Thiago Quinellato Louro

3ª Examinador

Prof. Antônio Eduardo Vieira Dos Santos

1ª Suplente

Prof. Dr. Fernando Rocha Porto

2ª Suplente

Rio de Janeiro

2022

R671 Reinaldi Ribeiro Pirozi, Lilian
Piro Análise de custo-utilidade das vacinas para
covid-19 disponíveis no Brasil / Lilian Reinaldi
Ribeiro Pirozi. -- Rio de Janeiro, 2022.
92

Orientador: Roberto Carlos Lyra da Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem, 2022.

1. COVID-19. 2. Vacina. 3. Avaliação de
Tecnologias em Saúde. 4. Custo-utilidade. 5.
Análise Econômica. I. Carlos Lyra da Silva, Roberto,
orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Em memória, aos pacientes que perderam a vida por conta das consequências da COVID-19. Às equipes de saúde que, por muitas vezes, chegaram ao esgotamento físico, mental e social, para prestar atendimento e socorro à população. Aos cientistas, pesquisadores e órgãos institucionais que se apresentaram de forma determinada a buscar soluções adequadas para conter esse agravo. Aos interessados e contribuintes de uma saúde pública que evidencia favor e cuidado com a sociedade. Dedico esta análise de custo-utilidade a vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao bom, amado e imensurável Pai que está no céu, Deus sobre todos e Rei de todas as nações, junto ao Seu Filho e Espírito Santo, pela graça imerecida, pelo dom que vem do alto e pelos seus frutos.

À minha família, mãe e pai, pelo investimento fornecido em todos esses anos de minha vida para chegar até aqui.

Ao meu esposo, Allan, pelo seu empenho, dedicação e principalmente amor, que traz o fortalecimento diário do meu alicerce.

Ao professor Roberto, pela sua infinita sabedoria, coração inclinado ao bem e mãos sempre prontas a ajudar.

Aos verdadeiros amigos que se fazem presentes, mesmo em meio a distância, fornecendo impulso para a construção de novos projetos e afago em meio as adversidades da vida.

*E vós também, pondo nisto mesmo toda a diligência, acrescentai
à vossa fé a virtude, e à virtude, a ciência, e à ciência, a
temperança, e à temperança, a paciência, e à paciência, a
piedade, e à piedade, a fraternidade, e à fraternidade, o amor.*

2 Pedro 1:5-7

PIROZI, Lilian Reinaldi Ribeiro. **ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DAS VACINAS PARA COVID-19 DISPONÍVEIS NO BRASIL**. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Enfermagem) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

RESUMO

Introdução: Em 29 de março de 2020 mais de 700.000 casos já foram confirmados em todo o mundo. Estes relatos indicaram a rapidez de espalhamento da COVID-19 causada pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2, categorizada como uma pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde. A COVID-19, que é caracterizada por um quadro de síndrome gripal, podendo variar desde uma apresentação leve e assintomática, até uma apresentação grave, incluindo choque séptico e falência respiratória, sendo sua transmissão se dá entre humanos infectados pelo ar, através de secreções, gotículas respiratórias ou aerossóis. **Métodos:** Trata-se de um estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, configurado por uma análise econômica, que verificou o custo-utilidade das primeiras quatro vacinas para COVID-19 disponíveis no Brasil, sendo elas Coronavac, Astrazeneca, Pfizer e Janssen. Foi utilizado um modelo matemático estático e árvore de decisão com auxílio do software TreeAge Pro Healthcare, para destacar a vacina mais custo-efetiva no país em redução de DALY's (disability-adjusted life-years), com base nos seus custos e probabilidade de haver sucesso ou insucesso em termos de imunização, considerando o horizonte temporal de um ano na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Resultados:** A vacina da Janssen foi associada a uma redução de 0,14 DALY's (anos de vida ajustados a incapacidade evitados) ao longo do horizonte temporal da análise, sendo a mais custo efetiva administrada no país entre as outras quatro opções. Comparando com a segunda opção, que é a Pfizer, sua administração em relação a Janssen resultou em um incremento de custo de R\$ 43,43 e efetividade incremental negativa de 0,001 DALY's evitados. Para as análises de sensibilidade, foi considerado um limiar de disposição de pagar referente a três PIB (Produto Interno Bruto) per-capita em 2021, de aproximadamente R\$40.000,00, em que, nesse caso, a vacina Janssen apresenta 99% de probabilidade de ser custo-efetiva. **Conclusão:** Na análise de custo-efetividade, a vacina da Janssen foi associada a uma redução de 0,14 DALY's (anos de vida ajustados a incapacidade evitados) ao longo do horizonte temporal da análise, o que corresponde a 50 dias ou 1,68 meses de vida com alguma incapacidade em 12 meses ou um ano. Sobre a análise de sensibilidade, ao considerar a administração Pfizer, que ficou em segundo lugar como a opção mais custo-efetiva, em relação a Janssen, foi resultado em um incremento de custo de R\$ 43,43 e efetividade incremental negativa de 0,001 DALY's. A estimativa do BLM (Benefício Líquido Monetário) associado a administração da Janssen foi de R\$ 56.814,30, sendo superior ao da Pfizer, que foi de R\$ 56.231,14, corroborando com o resultado favorável a vacina da Janssen. Após as análises, considerando a curva de aceitabilidade de custo-efetividade como uma mais uma tentativa de redução de incertezas concluiu-se que a vacina Janssen se tornou a vacina mais custo-efetiva em 99%, dominando absolutamente a vacina Pfizer.

Palavras chave: COVID-19; Vacina; Avaliação de Tecnologias em Saúde; Custo-utilidade.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Prevenção de complicações de covid-19 na atenção especializada.....	32
Quadro 2	Características do modelo de análise de custo-utilidade.....	54
Tabela 1	Probabilidade de contrair COVID-19 associado ao uso de cada vacina.....	71
Tabela 2	Probabilidade desfechos para cada uma das vacinas.....	72
Tabela 3	Custos em reais por dose das vacinas considerando variação de 30%.....	74
Tabela 4	Custos em reais (R\$) por diária de internação por COVID-19.....	74
Tabela 5	Tempo médio de internação em dias por COVID-19.....	75
Tabela 6	Relatório sumário da análise de custo-utilidade.....	77
Tabela 7	Relatório do custo-efetividade incremental plotado no scatterplot.....	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do modelo de árvore de decisão.....	57
Figura 2	Dados de eficácia da vacina Coronavac.....	64
Figura 3	Dados de eficácia da vacina Astrazeneca.....	66
Figura 4	Dados de eficácia da vacina Pfizer.....	68
Figura 5	Dados de eficácia da vacina Janssen.....	70
Figura 6	Internações em unidades de clínica médica por COVID-19 no Brasil.....	73
Figura 7	Gráfico da análise de custo-utilidade.....	76
Figura 8	Diagrama de Tornado Janssen vs. Pfizer.....	78
Figura 9	Gráfico de dispersão de custo-utilidade.....	79
Figura 10	Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental.....	79
Figura 11	Gráfico de curva de aceitabilidade de custo-efetividade.....	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE	Análise de Custo Efetividade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAQ	Anos De Vida Ajustados Para Qualidade
CEAC	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade
CHEERS	Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas em Saúde
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde
CLIA	Imunoensaio por Quimioluminescência
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DALY	Anos de Vida Ajustados à Incapacidade
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
ECLIA	Imunoensaio por Eletroquimioluminescência
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
H0	Taxa de transmissão/contaminação
hACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2 Humana
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INF	Intervenções Não Farmacológicas Comunitárias
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
nCoV	Novo Coronavírus
NHS	Sistema Nacional de Saúde Inglês
NSP	Proteína Não Estrutural
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNO	Plano Nacional de Operacionalização
PRPCQ	Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade
PSAF	Quadro de Avaliação da Gravidade Pandêmica
R0	Número Básico De Reprodução
RBD	Domínio de Ligação da Proteína Spike
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação e Tecnologias em Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcriptase Reversa
SARS	Vírus causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SG	Síndrome Gripal
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TSR	Terapia De Substituição Renal
UF	Unidades Federativas
UI	Unidade de Internação
VOC	Variante de Preocupação
VOI	Variante de Interesse
YLD	Anos Vividos Com Incapacidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	Vírus.....	17
2.2	Vírus SARS-CoV-2.....	22
2.3	Doenças respiratórias virais.....	22
	2.3.1 Grippes.....	22
	2.3.2 COVID-19.....	24
2.4	Epidemiologia.....	26
2.5	Diagnóstico.....	29
2.6	Tratamento.....	30
2.7	Prevenção.....	33
2.8	Vacinação.....	38
2.9	Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde do SUS.....	41
	2.9.1 Avaliação de Tecnologia em Saúde.....	41
	2.9.2 Segurança, eficácia e efetividade.....	43
	2.9.3 Avaliação econômica em saúde.....	45
2.10	Vacinas disponíveis no mundo.....	48
2.11	Tecnologias avaliadas.....	50
	2.11.1 Vacinas como tecnologias.....	50
	2.11.2 CoronaVac/Butantan.....	51
	2.11.3 AstraZeneca/Oxford.....	52
	2.11.4 Pfizer/BioNTech.....	53
	2.11.5 Janssen/Johnson&Johnson.....	53
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
3.1	Estrutura.....	54
3.2	População Alvo.....	55
3.3	Perspectiva do Estudo.....	55
3.4	Horizonte Temporal.....	55
3.5	Aspectos Éticos.....	55
3.6	O modelo analítico proposto.....	56
3.7	Pressupostos assumidos no modelo.....	58

3.8	Limitações do estudo.....	59
4	AS VACINAS PARA COVID-19 ANALISADAS NO CASO-BASE.....	61
4.1	Efetividade das vacinas.....	61
4.1.1	Eficácia da CoronaVac/Butantan.....	61
4.1.2	Eficácia da AstraZeneca/Oxford.....	64
4.1.3	Eficácia da Pfizer/BioNTech.....	66
4.1.4	Eficácia da Janssen/Johnson&Johnson.....	68
4.2	Efetividade das vacinas no caso-base.....	71
4.2.1	Cálculo das probabilidades em COVID-19 por cada vacina.....	72
4.2.1.1	Probabilidade de Infecção.....	74
4.2.1.2	Probabilidade de Internação Hospitalar.....	74
4.2.1.3	Probabilidade de Óbito.....	74
4.3	Custo das vacinas e demais intervenções.....	75
4.3.1	Custo das vacinas.....	75
4.3.2	Custo das internações.....	75
4.3.3	Tempo de internação.....	76
5	RESULTADOS.....	77
5.1	Análise de sensibilidade.....	78
6	DISCUSSÃO.....	83
7	CONCLUSÃO.....	87
	ANEXO A.....	88
	REFERÊNCIAS.....	89

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Ainda em dezembro, a nível mundial, foi notificado a primeira importação no Japão, e no mesmo momento, informado o primeiro caso importado nos Estados Unidos, logo após diversos países já haviam confirmado importações de casos. Em janeiro de 2020, foi confirmada a circulação do vírus. Alguns dias depois, a primeira sequência do SARS-CoV-2 foi publicada por pesquisadores chineses. Em 7 de fevereiro, havia 9 casos em investigação, mas sem registros de casos confirmados, assim decretado sobre a epidemia uma emergência nacional e categorizado como pandemia em 11 de março de 2020. (OMS, 2020)

Os coronavírus causam infecções respiratórias em uma variedade de animais, incluindo aves e mamíferos, em geral, os coronavírus sazonais estão associados a síndromes gripais e sete tipos destes são reconhecidos como patógenos em humanos. (Lana et al, 2020) Devido a sua similaridade genética a dois outros coronavírus semelhantes ao SARS (vírus causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave), sua origem tem sido atribuída a morcegos. (ZHOU et al., 2020).

Nos últimos 20 anos, dois coronavírus foram responsáveis por epidemias mais virulentas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A epidemia de SARS que emergiu em Hong Kong (China), em 2003, com letalidade de aproximadamente 10% e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) que emergiu na Arábia Saudita em 2012 com letalidade de cerca de 30%. Ambos fazem parte da lista de doenças prioritárias para pesquisa e desenvolvimento no contexto de emergência. (LANA et al, 2020)

Em 29 de março de 2020 mais de 700.000 casos já foram confirmados em todo o mundo. Estes relatos indicam a rapidez de espalhamento da nova doença por coronavírus (COVID-19) causada pela infecção pelo vírus SAR-CoV-2, categorizada como uma pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020).

A COVID-19 é caracterizada por um quadro de síndrome gripal, podendo variar desde uma apresentação leve e assintomática, até uma apresentação grave, incluindo choque séptico e falência respiratória. Sua transmissão se dá entre humanos infectados pelo ar, através de secreções, gotículas respiratórias ou aerossóis. (BRASIL, 2020)

Seu diagnóstico é baseado na avaliação clínica, laboratorial e por vezes de imagem, por meio de investigação clínico-epidemiológica, anamnese e exame físico, exames de biologia

molecular, sorologia e testes rápidos; e através de tomografia computadorizada quando necessário. Seu tratamento consiste em monitoramento clínico, vigilância e protocolos disponíveis para as diferentes manifestações da doença. (BRASIL 2021)

Sabe-se que a prevenção tem um papel fundamental para que se evite novos casos da doença, onde se insere em um contexto de medidas, que é caracterizado essencialmente pelo distanciamento social, higienização das mãos, etiqueta respiratória, uso de máscaras e a tão importante vacina. (BRASIL, 2021)

Diante do contexto pandêmico e do avanço do desenvolvimento e da produção desse imunizante ativo contra o coronavírus, atualmente no Brasil, estão disponíveis quatro tipos da vacina, configurando ainda um cenário de vacinação da população em andamento no país, atrelado aos obstáculos políticos, sociais e econômicos. (LIMA et al, 2021)

Atualmente, são fornecidos 4 imunizantes no Brasil, segundo o Laboratório Butantan (2021):

1) CoronaVac/Butantan

A vacina do Butantan utiliza a tecnologia de vírus inativado (morto), uma técnica consolidada há anos e amplamente estudada. Ao ser injetado no organismo, esse vírus não é capaz de causar doença, mas induz uma resposta imunológica. Os ensaios clínicos da Coronavac no Brasil foram realizados exclusivamente com profissionais da saúde, ou seja, pessoas com alta exposição ao vírus.

2) AstraZeneca/Oxford

Foi desenvolvida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a universidade de Oxford. No Brasil, é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). A tecnologia empregada é o uso do chamado vetor viral. O adenovírus, que infecta chimpanzés, é manipulado geneticamente para que seja inserido o gene da proteína “Spike” (proteína “S”) do Sars-CoV-2.

3) Pfizer/BioNTech

O imunizante da farmacêutica Pfizer em parceria com o laboratório BioNTech se baseia na tecnologia de RNA mensageiro, ou mRNA. O RNA mensageiro sintético dá as instruções ao organismo para a produção de proteínas encontradas na superfície do novo coronavírus, que estimulam a resposta do sistema imune.

4) Janssen/Johnson&Johnson

Essa vacina é aplicada em apenas uma dose, e assim como o imunizante da AstraZeneca, também se utiliza da tecnologia de vetor viral, baseado em um tipo específico de adenovírus que foi geneticamente modificado para não se replicar em humanos.

Diante das incertezas quanto ao desempenho das vacinas disponíveis na profilaxia da doença, redução das taxas de transmissão, desenvolvimento das formas leve e grave da doença, internação hospitalar, sobretudo, em Unidade de Internação (UI) e UTI (Unidade de Tratamento Intensivo) e da taxa de mortalidade, tendo em vista que, até o momento dos seus respectivos registros na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), haviam disponíveis ainda poucos estudos que avaliassem a efetividade das vacinas, ainda assim, todas elas foram adquiridas a um custo significativo para a sociedade brasileira.

Portanto, a questão de pesquisa se pauta na pergunta: “Qual vacina é mais custo-efetiva para imunização de adultos de até 60 anos contra a COVID-19?”

O objeto de estudo definido nessa pesquisa foram as vacinas mais custo-efetivas contra a COVID-19 disponíveis no Brasil.

O objetivo principal desse estudo foi avaliar o custo-utilidade das vacinas contra a COVID-19 disponíveis no Brasil. Para se chegar ao objetivo geral, caracterizou-se os objetivos específicos, que foram:

- A estimativa da efetividade das vacinas para os desfechos taxas de infecção pela doença, internação hospitalar e mortalidade;
- A estimativa dos custos das intervenções e das consequências relativas aos desfechos;
- A estimativa da razão de custo-efetividade incremental.

A justificativa do estudo se pautou na alta taxa de contaminação/transmissão (H0) e de mortalidade no Brasil, variabilidade genética com surgimento de novas cepas do vírus da COVID-19, alto custo para produção, importação, armazenamento, fornecimento e administração das vacinas e também do tratamento da doença, dada a necessidade de maior tempo de permanência hospitalar com uso de suporte avançado de vida, efetividade das vacinas ainda questionável por estar em curso, dada a escassez de estudos de mundo real.

Os possíveis altos custos de aquisição das vacinas e as incertezas relacionadas a efetividade de cada uma delas, são também justificativas para a realização deste estudo.

Diante da pandemia de coronavírus, enquanto o mundo todo trava uma batalha biológica, autoridades de diversos âmbitos buscam formalizar uma solução coletiva para que se freie todo o pavor que a doença traz, principalmente em nosso país. As primeiras vacinas têm afagado os ânimos trazendo esperança para o povo brasileiro.

Diante do que a ciência traz de novo em relação aos imunizantes, esse estudo tem por contribuição principal o conhecimento da melhor opção em relação ao custo-efetividade da vacina contra covid-19, a possibilidade de visualização de como a gestão de custos pode atuar diante de um cenário escasso, o fomento da pesquisa científica que agregue valor às faces social, científica, política e econômica.

O estudo poderá trazer subsídios para o processo de tomada de decisões quanto a incorporação destas vacinas no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), sobretudo se considerarmos a possibilidade desta doença apresentar características sazonais, assim como acontece com outras doenças virais, como a gripe influenza, por exemplo, para a qual, a cada ano, faz-se necessário a cobertura vacinal para a minimização da carga da doença no país.

Nesse sentido, a pesquisa realizada colabora também com o fortalecimento da linha de pesquisa Enfermagem: Saberes e Práticas de Cuidar e ser Cuidado e de sua área de concentração, que é em Avaliação e Tecnologias em Saúde no âmbito do SUS da Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Vírus

Elementos genéticos que conseguem se replicar apenas no interior de uma célula viva, hospedeira. Os vírus possuem seu próprio genoma e, neste sentido, são independentes do genoma da célula hospedeira. No entanto, eles dependem da célula hospedeira para energia, intermediários metabólicos e síntese proteica. (MADIGAN et al, 2016, p. 245)

A formação da partícula viral compõe diferentes estruturas, dentre as quais se destacam: uma molécula de RNA (ácido ribonucleico), o nucleocapsídeo, o envelope, proteínas de membrana, glicoproteínas Spike e o dímero hemaglutinina–esterase. (FANG LI, 2017)

Embora os vírus não sejam células, eles possuem um genoma de ácido nucleico que codifica as funções necessárias para sua replicação e uma forma extracelular, denominada vírion, que permite que o vírus viaje de uma célula hospedeira para outra. (TORTORA, 2012) Estes são capazes de se replicarem apenas quando seu genoma penetra em uma célula hospedeira adequada, configurando uma infecção. Os vírus podem ser classificados com base nos hospedeiros que infectam, bem como pela sua estrutura do genoma. (MADIGAN et al, 2016, p. 246)

Os genes que estão envolvidos na interação com o hospedeiro geralmente estão dispostos nas regiões terminais do genoma. Muitos deles são dispensáveis para a replicação do vírus em cultura celular, e quando os vírus são modificados para que não expressem esses genes apresentam-se atenuados em modelos de infecção. Dessa forma, portanto, diz-se que tais genes estão associados à virulência (HALLER et al., 2014).

Boa parte desses genes codificam proteínas que reduzem o estado antiviral do hospedeiro, afetando, por exemplo, processos de apoptose, apresentação de antígeno e mecanismos de sinalização imune. (LEFKOWITZ et al., 2006)

Para um vírus replicar-se, ele deve induzir uma célula hospedeira viva a sintetizar todos os componentes essenciais necessários à produção de novos vírions. Então forma-se uma curva de crescimento de ciclo único, libera-se os novos vírions recém-sintetizados, ligam-se a célula hospedeira, deixando no momento de estarem disponíveis para infectar outras células. (RÁCZ, 2015)

O processo de replicação é acompanhado pela penetração do ácido nucleico viral na célula hospedeira. Logo após, os vírions ativos no interior da célula aumentam de forma

expressiva e uma vez que os vírions recém-sintetizados ainda não surgiram externamente à célula, nesse momento e tem o período de latência viral. (MADIGAN et al, 2016, p. 245)

2.2 Vírus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 pertence a uma grande família de vírus de RNA e tem um único suporte com genoma de RNA estruturado com comprimento de 32 quilobases. (SONG et al, 2019). Este é o maior genoma de vírus de RNA conhecido pela humanidade. SARSCoV-2 tem uma característica única, ou seja, a frequência de recombinação de RNA de fita positiva é longa. Quando o hospedeiro se infecta com múltiplos coronavírus, eles são capazes de combinar informações genéticas de diferentes fontes resultando em uma alta taxa de mutação, no qual é possível confundir durante o diagnóstico e a pesquisa para produção da vacina. (LI et al, 2020)

Embora a taxonomia da espécie de coronavírus SARS-CoV-2 ainda não esteja precisamente determinada, a classificação oficial mais recente, estabelecida pelo Grupo de Estudo sobre a Coronaviridae (*Coronaviridae Study Group*) do ICTV (Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus), é de que se trata de uma espécie do subgênero Sarbecovirus, gênero Betacoronavirus, subfamília Orthocoronavirinae, família Coronaviridae, ordem Nidovirales, reino Riboviria (Gorbalenya et al. 2020).

De maneira geral, os vírus da família Coronaviridae são chamados de coronavírus. Algumas espécies deste disseminam-se facilmente e podem apresentar diferentes níveis de virulência e, conseqüentemente, podem ser altamente contagiosos, causando disenterias ou síndromes respiratórias graves. (Wilde et al. 2018)

No interior da partícula viral se encontra o material genético do coronavírus, associado às proteínas N, cuja função é proteger o genoma viral (Yan et al. 2020). As proteínas N formam um capsídeo cilíndrico e oco, composto por capsômeros que entornam o material genético do vírus e atribuem à molécula um formato helicoidal (Tortora et al. 2012)

As glicoproteínas S formam espículas, que são estruturas com formato aparente de coroa característica que deriva o nome coronavírus, que se projetam do envelope para o meio externo, e são essenciais para a interação vírus-hospedeiro. Receptores específicos na superfície da membrana plasmática da célula hospedeira reconhecem as espículas, então ocorre a fusão da partícula viral e é liberado material genético do vírus no interior da célula (Yuan et al. 2020)

Durante os anos surgiram diferentes espécies de coronavírus, revelando ao total sete espécies que causam infecção em humanos, sendo três delas consideradas graves: SARS-CoV, MERS-CoV e o novo vírus SARS-CoV-2. As outras conhecidas –HCoV-HKU1, HCoV-NL63,

HCoV-OC43 e HCoV-229E – podem causar infecções com sintomas mais leves. (Andersen et al. 2020). Essas espécies são divididas em dois gêneros: SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-HKU1 e HCoV-OC43 pertencem ao gênero Betacoronavirus enquanto HCoV-NL63 e HCoV-229E são do gênero Alfacoronavirus (Fang Li, 2017 e Wan et al. 2020).

Coronavírus não era considerado perigoso até que sofreu um processo mutacional, resultando em pneumonias e infecções respiratórias importantes. O 2019-nCoV sofreu mutação de aerossol a aerotransportado com uma distância comum de aproximadamente 1,5 metros, através de núcleos de gotículas misturados com ar altamente úmido, causando doenças respiratórias em crianças e idosos.

Foram encontrados SARS-CoV em 2003 e MERS-CoV em 2012 originados de morcego e camelo, respectivamente. Nesta série, o SARS-CoV-2 que tem 96% de similaridade com SARS-CoV também é considerado originado dos morcegos e transmitido através do contato humano-animal em Wuhan mercado de carne, província de Hubei, China. Porém, por conta da mutação, adquiriu a capacidade de transferir de humano para humano. (Shereen, et al 2020)

No entanto, para Paraskevis (2020), a evidência de que 2019-nCoV surgiu de morcegos era bastante concebível com nCoV sendo não-mosaico em quase metade de seu genoma de uma linhagem única dentro do Betacoronavirus. Esses atributos genômicos e suas possíveis interações com as propriedades dos vírus e virulência em humanos requerem mais foco.

No passado foi relatado que genomas de RNA de vírus que infectaram a humanidade contém um único quadro de leitura aberta que é convertido em poliproteína única. Esta poliproteína é cataliticamente fatiada em proteínas virais funcionais mais curtas. No entanto, o mecanismo de replicação de coronavírus foi descoberto tendo um padrão incomum envolvendo uma replicação de 2 etapas. (Maier et al, 2015)

A estrutura do genoma da SARS-CoV-2 revela que cerca de dois terços de toda a carga genética (~20 kb) destina-se à produção de proteínas de replicação (CHAN; KOK, 2020 e DE WIT et al. 2016). As sequências que correspondem à menor proporção em direção à 3^o região do RNA estão vinculadas aos genes de codificação das proteínas estruturais do vírion, como as glicoproteínas S do sítio de reconhecimento das células hospedeiras e os genes para os envoltórios proteicos que protegem o genoma. Além disso, existem diversas proteínas acessórias com funções desconhecidas que, até o momento, não indicam relação com a replicação viral. (FEHR; PERLMAN, 2015)

Essas variações moleculares nos sítios de reconhecimento que também envolvem a ação de diversas enzimas, favorecem consideravelmente no nível de virulência do patógeno e essas enzimas como furina, tripsina, catepsina e outros grupos enzimáticos ativam os sítios glicoproteicos virais promovendo a quebra destas estruturas e aumentando a interação patógeno-hospedeiro. (Ou et al. 2020 e Park et al. 2016)

Mutações na sequência nucleotídica da glicoproteína S que não constam nos resultados da sequência genética dos demais coronavírus também já foram descritas. Precisamente a mutação ocorrida na sequência nucleotídica da glicoproteína S, inseriu doze novos nucleotídeos. Tais mutações provocaram mudanças moleculares que resultaram na introdução de um local de clivagem polibásica, intermediando uma ação proteolítica pela enzima furina nas subunidades da glicoproteína S, que são clivadas por este grupo de proteases (Andersen et al. 2020 e Ou et al. 2020).

Atualmente, existem quatro variantes da covid-19 de grande preocupação identificadas desde 2020: alfa (Reino Unido), beta (África do Sul), delta (Índia) e gama (Brasil). Além disso, outras sete variantes estão sendo monitoradas devido à sua capacidade infecciosa e rápida proliferação. (BRASIL, 2022)

Variantes genéticas da covid-19 foram sendo geradas e infectando populações humanas ao longo da pandemia. A variante delta é a mais contagiosa identificada até o momento, causando mais infecções e doenças graves do que as formas anteriores do vírus. Essa variante é duas vezes mais contagiosa que as variantes anteriores e tão contagiosa quanto a catapora, replica-se rapidamente e as pessoas carregam grandes quantidades do vírus em seus narizes e gargantas. No entanto, as vacinas parecem ser eficazes na prevenção de hospitalização e morte, mesmo contra esta variante. (JAHNKE, 2022)

- Variante Delta: A variante delta tem um período de incubação de quatro dias, em média (em comparação com seis para outras variantes). Além disso, a quantidade de vírus na pessoa infectada se torna mil vezes maior do que nas outras variantes. Esta variante pode evadir parcial ou parcialmente os anticorpos produzidos por vacinação ou infecção prévia. A esse respeito, estudos anteriores relataram que pessoas infectadas com a variante delta tinham aproximadamente duas vezes mais chances de serem hospitalizadas do que aquelas infectadas com a variante alfa. (BUTANTAN, 2021)

Além disso, em 2021 o delta se espalhou para 182 países e atualmente é a variante mais comum na Índia e no Reino Unido. Nos Estados Unidos o delta foi identificado em março, e em

abril representou 0,1% dos casos, em maio 1,3% e em junho aumentou para 9,5%. Em 2021, aparentemente, atingiu 82,2% do total de casos notificados naquele país. (CDC, 2021)

A disseminação da variante delta supercontagiosa produziu novas restrições em vários países e levou a recomendações rigorosas por parte das autoridades de saúde pública. Por exemplo, em alguns países o cartão de vacinação já é obrigatório para entrar em restaurantes, cinemas ou boates. Na Austrália a população está em confinamento preventivo, a Malásia ordenou que seus habitantes ficassem em casa, a Irlanda atrasou os planos de retorno ao interior de restaurantes e Hong Kong e Brasil restringiram voos da Grã-Bretanha, onde se encontra a variante delta. Por sua vez, Itália, França e outros países anunciaram que poderiam exigir um cartão de vacinação para as pessoas acessarem áreas fechadas, tudo isso promovido por essa variante. (FERNÁNDEZ, 2021)

No Brasil, até meados do ano de 2021 foram encontrados casos no país, com o maior número no estado do Rio de Janeiro, e comunicou oficialmente por meio de seu Ministério da Saúde, a necessidade de ampliação do sequenciamento genômico, afim de permitir encontrar as variantes do novo coronavírus entre os infectados. (BRASIL, 2021)

- Variante Ômicron: A variante Ômicron tem mutações críticas na proteína spike que foram previamente relatadas em outros VOCs (Alfa, Beta, Gamma e Delta) e VOIs (Kappa, Zeta, Lambda e Mu).

Tanto a modelagem estrutural quanto os experimentos com pseudovírus indicaram que o RBD (Domínio de Ligação da Proteína Spike) com algumas mutações poderia aumentar a rigidez e a afinidade da ligação com o um tipo de receptor hACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2 Humana) ou induzir uma fusão célula-célula mais rápida e a formação de multi-células nucleadas, aumentando assim a infectividade das variantes do SARS-CoV-2.

Ao fim de 2020, com surgimento de variantes que representavam um risco maior para a saúde pública global, a OMS (Organização Mundial da Saúde) solicitou a caracterização de Variantes de Interesse (VOIs) e Variantes de Preocupação (VOCs) específicas, a fim de priorizar o monitoramento e a pesquisa globais e, em última instância, informar com maior clareza a resposta em andamento à pandemia de COVID-19. (OPAS, 2021)

Vários estudos clínicos mostraram que a transmissibilidade de Alpha é 50% maior do que a da cepa do tipo selvagem inicial e que Delta parece ser aproximadamente 60% mais transmissível do que Alpha. Além disso, a variante Ômicron carregando mutações duplas podem melhorar ainda mais a afinidade de ligação do RBD (Domínio de Ligação da Proteína Spike) ao

receptor hACE2. Também podem existir mutações triplas perto do local de clivagem da furina da proteína spike da variante Ômicron. (TIAN, 2022)

A variante Ômicron tem mutações críticas na proteína spike que foram previamente relatadas em outros VOCs (Alfa, Beta, Gamma e Delta) e VOIs (Kappa, Zeta, Lambda e Mu). Tanto a modelagem estrutural quanto os experimentos com pseudovírus indicaram que o subdomínio da proteína S com diferentes mutações, poderia aumentar a rigidez e a afinidade da ligação com o receptor hACE2 ou induzir uma fusão célula-célula mais rápida e a formação de multi-células nucleadas. (TIAN, 2022)

Em 26 de novembro de 2021, a OMS a definiu como a quinta variante de preocupação (VOC) e a nomeou Ômicron. (OMS, 2022) Essa variante é a cepa mais mutante entre muitas variantes de SARS-CoV-2 (incluindo VOCs e VOIs) durante a pandemia de COVID-19. (HOU et al, 2020)

As mutações de aminoácidos da variante ômicron são amplamente distribuídas em quatro proteínas estruturais, incluindo Spike (S), Envelope (E), Membrane (M), proteínas do capsídeo do núcleo (N) e proteínas não estruturais (NSPs). Isso pode acelerar a clivagem de S1/S2 através da protease de furina e aumentar a fusão do vírus e da membrana da célula hospedeira, levando a uma maior capacidade de replicação e infectividade do vírus. (SABIR, 2022)

Ao todo, em comparação com a cepa selvagem inicial e outras VOCs (Alpha, Beta, Gamma e Delta), a variante ômicron teve o maior número de mutações, envolvendo Spike (S), Envelope (E).

2.3 Doenças respiratórias virais

2.3.1 Gripes

Conhecidamente, a gripe é uma doença respiratória aguda, geralmente benigna, mas que pode, no entanto, ter grande impacto em termos de saúde pública, tanto pela sua morbidade e mortalidade, como a nível da economia da Saúde. Esta doença é causada por vírus da família Orthomyxoviridae que circulam nas populações humanas e animais. (LONA, 2021)

Apresenta-se como doença sazonal que ocorre mais frequentemente nas regiões do globo onde é inverno, podendo ocorrer esporadicamente durante todo o ano nas regiões tropicais. O vírus da gripe é constituído por várias moléculas de RNA contendo informação genética para a síntese de novos vírus, protegidas por uma estrutura de natureza proteica e

lipídica. Tal como todos os outros tipos de vírus, biologicamente, são considerados parasitas intracelulares obrigatórios, pois dependem da célula hospedeira em termos energéticos e fisiológicos para a produção de novos vírus descendentes.

Os vírus da gripe do tipo A, em particular, podem causar doença moderada a grave e podem também ser transmitidos a outros animais. São também antigenicamente muito variáveis e são os agentes etiológicos da maior parte das gripes e, sempre, das pandemias esporádicas. Estão subdivididos em diferentes subtipos, como por exemplo: gripe A H1N1, H3N2, H5N1 ou H7N9. Os vários subtipos são caracterizados pelas diferentes moléculas de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) que exibem à superfície da partícula viral. (NOGUEIRA e PONCE, 2021)

A palavra influenza é de origem italiana, utilizada primeiramente, em 1733, por Gagliarde, significando “influência”, desastres do céu. Hipócrates descreveu a primeira epidemia conhecida de influenza em 412 a.C., e numerosas epidemias ocorreram na Idade Média. Epidemias de influenza foram tabuladas por Hirsch desde 1173. (ALMEIDA et al, 2015)

A história da influenza e os dados epidemiológicos sobre sua morbimortalidade mostram sua importância ao longo dos séculos. O vírus Influenza A foi isolado em 1933 por Wilson Smith e seus colaboradores Christopher Andrews e Patrick Laidlaw. O vírus influenza B foi isolado em 1939 por Francis e o vírus influenza C por Taylor em 1950. (BRASIL, 2019)

No século XX, foram registradas três grandes pandemias de influenza: 1918, 1957-58 e 1968. Quando surge um vírus de tipo A com variações diferentes daquelas presentes nos vírus circulantes na população, temos a chamada variação antigênica maior (*antigenic shift*). Tal evento ocorre quando é introduzido na população um vírus de outra espécie animal ou quando ocorre rearranjo genético entre dois vírus de espécies animais diferentes que co-infectam uma mesma célula. Isso possibilita o surgimento de um vírus híbrido cujas glicoproteínas de superfície são trocadas. Nos dois casos, surgem vírus com novas HA e/ou NA, que não circularam antes na população e contra as quais a maioria dos indivíduos não tem anticorpos. Esse vírus tem grande potencial pandêmico caso consiga se adaptar na espécie humana. (CHENG et al, 2007)

Como vírus influenza de vários subtipos circulam em diversas espécies animais, especialmente em aves migratórias, o risco de transmissão interespecie e adaptação ao homem é real e contínuo. As grandes pandemias foram consequências de variações antigênicas maiores e responsáveis por milhões de mortes nos episódios das Gripes Espanhola, Asiática e de Hong Kong.

2.3.2 COVID-19

A covid-19 causada pelo SARS-CoV-2, tem seu espectro clínico caracterizado por um quadro de síndrome gripal (SG), onde os principais sintomas são febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, fadiga, dispneia, mal-estar e mialgia, sintomas respiratórios do trato superior, sintomas gastrointestinais (mais raros). (BRASIL, 2020)

Em 2021, foi denominada como infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. (Brasil, 2021)

O paciente acometido por SG pode manifestar febre de início súbito (mesmo que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. Os pacientes com infecção viral não complicada do trato respiratório superior podem ter sintomas inespecíficos como: febre, fadiga, tosse (com ou sem produção de escarro), anorexia, mal-estar, dor muscular, dor de garganta, dispneia, congestão nasal ou dor de cabeça. Raramente, os pacientes também podem apresentar diarreia, náuseas e vômitos. Os idosos e as pessoas imunossuprimidas podem apresentar sintomas atípicos. Em gestantes, devido adaptações fisiológicas ou eventos adversos na gravidez, dispneia, febre, sintomas gastrointestinais ou fadiga podem se sobrepor aos sintomas da Covid-19. (Brasil, 2020)

Da mesma forma que outros vírus respiratórios, seus modos de transmissão, o SARS-CoV-2, é transmitido principalmente por três modos: contato, gotículas ou por aerossol. A transmissão por contato é a transmissão da infecção por meio do contato direto com uma pessoa infectada, como um aperto de mão seguido do toque nos olhos, nariz ou boca, ou com objetos e superfícies contaminados. A transmissão por gotículas é a se dá por meio da exposição a gotículas respiratórias expelidas, contendo vírus, por uma pessoa infectada quando ela tosse ou espirra, principalmente quando ela se encontra a menos de 1 metro de distância da outra. A transmissão por aerossol é a transmissão da infecção por meio de gotículas respiratórias menores contendo vírus e que podem permanecer suspensas no ar, serem levadas por distâncias maiores que 1 metro e por períodos mais longos, geralmente horas. (BRASIL, 2021)

A transmissão por gotículas menores contendo o SARS-CoV-2 suspensas no ar na comunidade são incomuns, entretanto pode ocorrer em circunstâncias especiais quando uma pessoa infectada produz gotículas respiratórias por um período prolongado (maior que 30 minutos a várias horas) em um espaço fechado. Nessas situações, uma quantidade suficiente de

vírus pode permanecer presente no espaço de forma a causar infecções em pessoas que estiverem a mais de 1 metro de distância ou que passaram por aquele espaço logo após a saída da pessoa infectada.

De acordo com Brasil (2020), espaços fechados dentro dos quais várias pessoas podem ter sido expostas a uma pessoa infectada ao mesmo tempo, ou logo após a saída da pessoa infectada desse espaço, exposição prolongada a partículas respiratórias, muitas vezes geradas por esforço respiratório (gritar, cantar, fazer exercícios) que aumentam a concentração de gotículas respiratórias em suspensão, ventilação ou tratamento de ar inadequados que permitiram o acúmulo de pequenas gotículas e partículas respiratórias em suspensão e alguns procedimentos médicos em vias aéreas que podem produzir aerossóis que são capazes de permanecer suspensos no ar por períodos mais longos são exemplos dessas circunstâncias.

A epidemiologia do SARS-CoV-2 indica que a maioria das infecções se espalha por contato próximo (menos de 1 metro), principalmente por meio de gotículas respiratórias. Não há evidência de transmissão eficiente para pessoas em distâncias maiores ou que entram em um espaço horas depois que uma pessoa infectada esteve lá.

O período de incubação da doença é estimado entre 1 a 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias. (LINTON et al, 2020)

A transmissão da doença pode ocorrer diretamente, pelo contato com pessoas infectadas, ou indiretamente, pelo contato com superfícies ou objetos utilizados pela pessoa infectada. Evidências atuais sugerem que a maioria das transmissões ocorre de pessoas sintomáticas para outras. Também já é conhecido que muitos pacientes podem transmitir a doença durante o período de incubação, geralmente 48 horas antes do início dos sintomas, designada transmissão pré sintomática. (LAUER et al, 2020)

No entanto, Who (2020), enfatiza que indivíduos assintomáticos têm muito menos probabilidade de transmitir o vírus do que aqueles que desenvolvem sintomas.

As manifestações clínicas da covid-19, como citado por Brasil (2021), foram divididas por gravidade de casos, sendo caso assintomático, caso leve, caso moderado, caso grave e caso crítico, no qual este último configura a SRAG e outras complicações.

Embora a maioria das pessoas com covid-19 desenvolvam sintomas leves (40%) ou moderados (40%), aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e cerca de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou

falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda e requerem cuidados intensivos. (Brasil, 2021 e Who, 2020)

A covid-19 pode estar associada a manifestações neurológicas e mentais, apresentando delírio ou encefalopatia, agitação, acidente vascular cerebral, meningoencefalite, olfato ou paladar prejudicados, ansiedade, depressão e distúrbios de sono. Em muitos casos, manifestações neurológicas foram relatadas mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios. (MAO et al, 2020 e SPINATO et al, 2020)

As manifestações clínicas da covid-19 são geralmente mais leves em crianças do que em adultos. No entanto, em 26 de abril de 2020, o Sistema Nacional de Saúde Inglês (NHS) lançou um alerta relatando uma nova apresentação clínica em crianças, caracterizada como uma síndrome hiperinflamatória que pode levar a um quadro de falência de múltiplos órgãos e choque, denominada síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à covid-19. (Brasil, 2020)

Em relação à avaliação do impacto pandêmico, a aplicação de indicadores de um instrumento de avaliação pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*Department of Health and Human Services*) que usa uma ferramenta para avaliar o risco no Quadro de Avaliação da Gravidade Pandêmica (*Pandemic Severity Assessment Framework - PSAF*), mostra uma doença altamente transmissível e os indicadores de gravidade clínica também sugerem alta gravidade. E, embora contenha pequenas discrepâncias na dimensão da gravidade clínica, que são esperadas e confirmadas por estudos observacionais não randomizados, a pandemia da Covid-19, analisada conforme o PSAF com dados chineses, pode ser comparada às epidemias severas da história, como a epidemia de influenza de 1918. (FREITAS et al 2020)

2.4 Epidemiologia

Em 26 de março de 2020, 4.91.579 casos foram relatados em 196 nações com 17.234 mortes e 1.03.732 casos recuperados. (WHO, 2020) Jalava et al (2020) destacou que os inícios dos casos de COVID-19 podem ter ocorrido devido ao modo zoonótico de transmissão. Por conta da restrita propagação de humano para humano, o agrupamento atempado dos idosos em *Huanan Seafood Market*, Wuhan, China, e a associação entre coronavírus de morcego e SARS-CoV-2, pode ter resultado em uma infecção zoonótica. Além disso, a epidemia de SARS-COV-2 pode ter se originado de outros grandes poluentes de indústrias de frutos do mar, variando de lixeiras de alimentos do mar à poluição do ar e de gado ou ratos.

Haider et al. (2020) estimou um índice de risco de transmissão de COVID-19 com base no número de passageiros para países de destino, ponderados pelo número de registradas ocorrências nas cidades que partiram, relatadas pela OMS. Com base no índice de risco desenvolvido, eles classificaram cada nação em quatro níveis de quantis de ameaça (o 4º quantil representa maior risco e o primeiro quantil denota o menor risco) cobrindo 388.287 viajantes conectados a 1.297 aeroportos em 168 países em todo o mundo.

De acordo com seu risco sistema de classificação, os países em estudo relataram pelo menos um caso COVID-19 em 5 de fevereiro de 2020, e o número de países no quarto, terceiro, segundo e primeiro quantil do nível de ameaça foram 24, 2, 1 e nenhum respectivamente. Exceto China, países de maior risco de transmissão nCoV 2019 incluída: Tailândia, Canadá, Malásia, Camboja, EUA, Alemanha, Reino Unido, Itália França, Rússia e Austrália, cada um relatando um mínimo de um caso. Na África e na América do Sul, o risco de infecção é muito pequeno com Brasil, África do Sul, Maurício, Etiópia e Egito apresentando um maior perigo de transmissão. Melhorias na resposta de segurança pública por meio da identificação precoce de eventos, monitoramento de acidentes suspeitos, rastreamento de contratos e melhorou a segurança do aeroporto, a conscientização pública e a segurança da equipe são algumas das técnicas de intervenção propostas contra a propagação para outros territórios.

Lim et al. (2020) discutiu a propagação do COVID-19 na Coreia do Sul por meio de transmissão secundária das pessoas que viajaram da China. Um trabalhador têxtil, que causou um e três casos de secundária e terciária transmissões, respectivamente, foi observada para ter moderada sinais respiratórios e temperatura corporal irregular durante hospitalização acompanhada de sintomas de pneumonia em o exame de tomografia computadorizada (TC) de tórax em dia 6 de admissão.

Hu et al. expôs o potencial de disseminação de transmissão assintomática do vírus COVID-19 examinando as características médicas de 24 casos de assintomáticos pacientes que adquiriram a infecção por contato próximo. Durante a triagem, nenhum exibiu quaisquer sintomas alheios. Mas depois eles foram hospitalizados e 20,8% evoluíram sintomas (tosse, fadiga, febre e muitos outros), 50,0% mostraram tórax com piso de vidro nas imagens de TC e 20,8% exibiram sombreamento de faixa nos pulmões. Os casos restantes, que não mostraram nenhum sintoma com imagem de tomografia computadorizada normal, foram mais jovens e das 24 instâncias, nenhuma desenvolvida pneumonia COVID-19 extrema nem faleceu. Este trabalho também relatou que o período comunal varia de 9,5 dias em pacientes sintomáticos a 21 dias

entre os assintomáticos pacientes. Testes contínuos de ácido nucléico de vírus e isolamento foram recomendados para os pacientes receberem alta.

Kim et al. focado na cinética de carga viral de 2 relataram casos de COVID-19 com doença leve a média em Coréia. Seus resultados mostram que o COVID-19 exibe um único e cinética de carga viral distinta da outra Coronavírus relatados anteriormente. Max Roser e Ortiz-Ospina, descreveram os sintomas de COVID-19 com base nos dados de 55.924 laboratórios casos confirmados de nCoV na China, fornecidos pela OMS como em 20 de fevereiro de 2020.

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi confirmado em fevereiro de 2020, quase dois meses após o diagnóstico do primeiro caso na China. A transmissão comunitária da Covid-19 foi reconhecida em todo o território nacional em 20 de março de 2020 (OLIVEIRA et al., 2020). No país, foi sancionada a Lei 13.979, que dispõe sobre as medidas para enfrentamento da epidemia da COVID-19 e elenca as intervenções não farmacológicas comunitárias (INF's) que podem ser adotadas. As Unidades Federativas (UF's) passaram a adotar tais medidas a partir da segunda semana de março de 2020 e, posteriormente, aprovaram novos decretos estabelecendo medidas mais rigorosas (GARCIA e DUARTE, 2020).

A ausência de imunidade prévia de toda a humanidade, somada à elevada infectividade do SARS-CoV-2, bem como a inexistência de vacina contra este vírus, faz com que o crescimento do número de casos seja exponencial. Nesse caso, foram apontadas intervenções não farmacológicas, destinadas a suprimir a transmissão de pessoa para pessoa, com objetivo de retardar a disseminação da doença e, assim, reduzir ou atrasar o pico de incidência da curva epidêmica (LANA et al., 2020)

O número de óbitos pela no Brasil, em março de 2020, apresentou início da linha ascendente, atingindo pico no mês de junho. Após manter-se no platô, com estabilidade até o início de agosto, a linha média móvel nacional, começou a cair, mostrando baixas acentuadas até novembro. Neste mês, notou-se uma inflexão, caracterizada por uma queda seguida de elevação. Entre o vale e o novo pico em fevereiro de 2021 - reflexo, provavelmente, das aglomerações ocorridas em função da campanha política e festividades - podem ser observados pontos notáveis de alta. (Lima et al, 2021 e Brasil, 2021)

O número de casos novos no Brasil foi maior que o de recuperados até julho de 2020, observando-se inversão nos meses subsequentes até outubro. É possível que campanhas de conscientização, adoção de protocolo de segurança desenvolvida pelos Estados e Municípios e disponibilização do auxílio emergencial tenham contribuído para a diminuição do número de

casos e aumento de recuperados. Em novembro de 2020, o cenário é alterado, valendo destacar a alta de casos novos em janeiro de 2021. Notou-se um aumento maior que 60% no número de casos novos entre dezembro de 2020 e março de 2021. Esse súbito aumento pode ser atribuído à flexibilização das medidas de distanciamento social. (LIMA et al, 2021)

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico clínico pode ser feito por investigação clínico-epidemiológica, anamnese e exame físico adequado do paciente, caso este apresente sinais e sintomas característicos da covid-19. É importante considerar o histórico de contato próximo ou domiciliar nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com pessoas já confirmadas para covid-19. (WHO, 2020)

Também se deve suspeitar de casos clínicos típicos sem vínculo epidemiológico claramente identificável. As características clínicas que não são específicas e podem ser similares àquelas causadas por outros vírus respiratórios, que também ocorrem sob a forma de surtos e, eventualmente, circulam ao mesmo tempo, tais como influenza, parainfluenza, rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, outros coronavírus, entre outros, podem confundir o diagnóstico. (Brasil, 2020)

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado tanto por testes de biologia molecular, sorologia ou testes rápidos (Sethuraman et al, 2020) sendo dispostos abaixo:

- 1) Biologia molecular: permite identificar a presença do material genético (RNA) do vírus SARSCoV-2 em amostras de secreção respiratória, por meio das metodologias de RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) e amplificação isotérmica mediada por loop com transcriptase reversa (*reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification* – RT-LAMP).
- 2) Sorologia: detecta anticorpos IgM (Imunoglobulina M), IgA (Imunoglobulina A) e/ou IgG (Imunoglobulina G) produzidos pela resposta imunológica do indivíduo em relação ao vírus SARS-CoV-2, podendo diagnosticar doença ativa ou pregressa. As principais metodologias são: Ensaio Imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), imunoensaio por quimioluminescência (*chemiluminescent immunoassay* – CLIA) e Imunoensaio por eletroquimioluminescência (*electrochemiluminescent immunoassay* – ECLIA).
- 3) Testes rápidos: estão disponíveis dois tipos de testes rápidos, de antígeno e de anticorpo, por meio da metodologia de imunocromatografia. O teste rápido de

antígeno detecta proteína do vírus em amostras coletadas de naso/orofaringe, devendo ser realizado na infecção ativa (fase aguda); e o teste rápido de anticorpos detecta IgM e IgG (fase convalescente), em amostras de sangue total, soro ou plasma.

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves até quadros moderados, graves e críticos, sendo necessária atenção especial aos sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico que exijam a hospitalização do paciente.

De forma geral, os casos podem ser classificados (BRASIL, 2022), em:

- Caso assintomático: caracterizado por teste laboratorial positivo para covid-19 e ausência de sintomas.

- Caso leve: caracterizado a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia.

- Caso moderado: os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade.

- Caso grave: considera-se a síndrome respiratória aguda grave (síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto).

- Caso crítico: as principais manifestações são sepse, choque séptico, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva.

2.6 Tratamento

Síndrome Gripal (SG) se caracteriza pelo indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos e (SRAG) se caracteriza pelo indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto

respiratório OU pressão ou dor persistente no tórax OU saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou cianose dos lábios ou rosto. (MCINTOSH, 2020)

Casos suspeitos ou confirmados para SARS-CoV-2 que não necessitem de hospitalização e o serviço de saúde opte pelo isolamento domiciliar, é solicitado uma radiografia de tórax, hemograma e provas bioquímicas antes de serem dispensados para o domicílio, conforme avaliação clínica do paciente. Esses pacientes recebem orientações de controle de infecção, prevenção de transmissão para contatos e sinais de alerta para possíveis complicações. A presença de qualquer sinal de alerta determina o retorno e hospitalização imediata do paciente. (WHO, 2021)

Os pacientes que recebem alta durante os primeiros sete dias do início do quadro são alertados para a possibilidade de piora tardia do quadro clínico e sinais de alerta de complicações como aparecimento de febre (podendo haver casos iniciais afebris), elevação ou recrudescência de febre ou sinais respiratórios, taquicardia, dor pleurítica, fadiga, dispneia. (BRASIL, 2021)

Para os doentes na atenção especializada existem terapias preconizadas, segundo o Ministério da Saúde (2020).

Para os doentes graves que apresentam saturação de oxigênio menor que 94% ($SpO_2 < 94\%$) é necessário a administração de oxigenoterapia suplementar imediatamente a pacientes com SRAG e dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque com alvo em $SpO_2 > 94\%$. (BRASIL, 2020)

O mesmo manual, baseado nas recomendações mundiais (WHO, 2020) salienta observações para verificação das condições de saúde dos pacientes afim de direcionar o tratamento:

- Pacientes adultos: sinais de emergência (obstrução ou ausência de respiração, desconforto respiratório grave, cianose central, choque, coma ou convulsões) devem receber manejo das vias aéreas e oxigenoterapia durante a reanimação para atingir $SpO_2 \geq 94\%$. Iniciar a oxigenoterapia a 5 L/min e avalie as taxas de fluxo para atingir a meta $SpO_2 \geq 93\%$ durante a reanimação; ou use máscara facial com bolsa reservatório (de 10-15 L/min) se o paciente estiver em estado crítico. Assim que o paciente se estabilizar, a meta é $SpO_2 > 90\%$ em adultos não grávidos e $\geq 92\%$ -95% em pacientes grávidas.

- Pacientes pediátricos: Crianças com sinais de emergência (obstrução ou ausência de respiração, desconforto respiratório grave, cianose central, choque, coma ou convulsões) devem receber manejo das vias aéreas e oxigenoterapia durante a reanimação para atingir $SpO_2 \geq 94\%$;

caso contrário, a meta é $SpO_2 \geq 90\%$. O uso de cânula nasal é preferível em crianças pequenas, pois podem ser mais bem toleradas.

É possível que mesmo após o início do tratamento desenvolva-se complicações pela doença e, para cada caso o manual (BRASIL, 2020) traz recomendações de tratamento das consequências da doença, como SRAG, complicações respiratórias, metabólicas ou hemodinâmicas.

Quadro 1: Prevenção de complicações de pacientes graves com covid-19 na atenção especializada.

RESULTADO ANTECIPADO	INTERVENÇÕES
Reduzir dias de ventilação mecânica invasiva	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar protocolos de desmame que incluam avaliação diária da capacidade respiratória espontânea. - Minimizar a sedação, contínua ou intermitente, visando pontos finais de titulação específicos ou com interrupções diárias de infusões sedativas contínuas.
Reduzir incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica	<ul style="list-style-type: none"> - Preferir intubação oral à nasal e realizar higiene oral regularmente - Manter o paciente em posição semiclínica (cabeceira elevada a 30° e 45°) - Usar sistema de sucção fechado; drenar periodicamente e descartar o condensado em tubulação. - Utilizar um novo circuito de ventilação para cada paciente; realizar a troca sem que estiver sujo ou danificado, mas não rotineiramente. - Trocar o umidificador quando houver mau funcionamento, sujidades ou a cada 5-7 dias, seguindo as recomendações do fabricante e de acordo com os protocolos definidos pela CCIH do serviço de saúde. - Reduzir o tempo de ventilação mecânica invasiva.
Reduzir incidência de tromboembolismo venoso	<ul style="list-style-type: none"> - Usar profilaxia farmacológica em pacientes sem contraindicação, caso haja contraindicações, usar profilaxia mecânica.
Reduzir incidência de infecção sanguínea por cateter	<ul style="list-style-type: none"> - Adotar uma lista simples para verificação para lembrete da data da inserção do cateter e sua remoção quando não for mais necessário.
Minimizar a ocorrência de lesão por pressão	<ul style="list-style-type: none"> - Promover mudança de decúbito a cada duas horas.
Reduzir incidência de úlceras por estresse e sangramento gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Ofertar nutrição enteral precoce (entre 24-48h da admissão). - Administrar bloqueadores dos receptores da histamina-2 ou inibidores de bomba de prótons em pacientes com fatores para sangramento gastrointestinal (coagulopatias, hepatopatias, outros).
Reduzir incidências de doenças relacionadas à permanência em UTI	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilidade precoce do paciente no início da doença, quando for seguro realizar.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2020.

Nesse sentido, enfatizando que o agravamento da doença é um fator que pode ser preditor de mortalidade (WHO, 2020) é importante que se adote medidas além, como prevenção das complicações.

2.7 Prevenção

Diante da emergência ocasionada pelo coronavírus SARS-CoV-2, do reconhecimento da pandemia pela OMS e da declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (Espin), o Ministério da Saúde tem estabelecido sistematicamente medidas para resposta e enfrentamento da covid-19. Essas medidas devem ser utilizadas de forma integrada, a fim de controlar a transmissão do SARS-CoV-2, permitindo também a retomada gradual das atividades desenvolvidas pelos vários setores e o retorno seguro do convívio social.

De acordo com a PORTARIA Nº 1.565, DE 18 DE JUNHO DE 2020 (Brasil, 2020), é estabelecida orientações gerais visando à prevenção, o controle e a mitigação da transmissão da COVID-19, e a promoção da saúde física e mental da população brasileira, de forma a contribuir com as ações para a retomada segura das atividades e o convívio social seguro.

Assim, as medidas preconizadas nesta portaria estão as não farmacológicas, como distanciamento social, etiqueta respiratória e de higienização das mãos, uso de máscaras, limpeza e desinfecção de ambientes, isolamento de casos suspeitos e confirmados e quarentena dos contatos dos casos de covid-19, conforme orientações médicas. Ademais, o Ministério da Saúde recomenda ainda a vacinação contra a covid-19 dos grupos prioritários conforme o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação.

Assim, as orientações que se seguem têm por objetivo apoiar as estratégias locais para retomada segura das atividades e do convívio social, respeitando as especificidades e características de cada setor ou ramo de atividade.

1- Cuidados Gerais a serem adotados individualmente pela população (BRASIL, 2020):

1.1 - Lavar frequentemente as mãos com água e sabão ou, alternativamente, higienizar as mãos com álcool em gel 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

1.2 - Usar máscaras em todos os ambientes, incluindo lugares públicos e de convívio social.

1.3 - Evitar tocar na máscara, nos olhos, no nariz e na boca.

1.4 - Ao tossir ou espirrar, cobrir o nariz e boca com lenço de papel e descartá-los adequadamente. Na indisponibilidade dos lenços, cobrir com a parte interna do cotovelo, nunca com as mãos.

1.5 - Não compartilhar objetos de uso pessoal, como aparelhos telefones celulares, máscaras, copos e talheres, entre outros.

1.6 - Evitar situações de aglomeração.

1.7 - Manter distância mínima de 1 (um) metro entre pessoas em lugares públicos e de convívio social.

1.8 - Manter os ambientes limpos e ventilados.

1.9 - Se estiver doente, com sintomas compatíveis com a COVID-19, tais como febre, tosse, dor de garganta e/ou coriza, com ou sem falta de ar, evitar contato físico com outras pessoas, incluindo os familiares, principalmente, idosos e doentes crônicos, buscar orientações de saúde e permanecer em isolamento domiciliar por 14 dias.

2 - Cuidados Gerais e Medidas de Higiene a serem adotadas por todos os setores de atividades:

2.1 - Elaborar plano de ação para retomada das atividades.

2.2 - Estabelecer e divulgar orientações para a prevenção, o controle e a mitigação da transmissão da COVID-19 com informações sobre a doença, higiene das mãos, etiqueta respiratória e medidas de proteção individuais e coletivas.

2.3 - Disponibilizar estrutura adequada para a higienização das mãos, incluindo lavatório, água, sabão líquido, álcool em gel 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela ANVISA, toalha de papel descartável e lixeira de acionamento não manual.

2.4 - Disponibilizar álcool 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela ANVISA, para higienização de superfícies.

2.5 - Incentivar a lavagem das mãos ou higienização com álcool em gel 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela ANVISA:

2.5.1 - Antes de iniciar as atividades, de manusear alimentos, de manusear objetos compartilhados;

2.5.2 - Antes e após a colocação da máscara; e

2.5 - Após tossir, espirrar, usar o banheiro, tocar em dinheiro e manusear resíduos.

2.6 - Estimular o uso de máscaras e/ou protetores faciais em todos os ambientes, incluindo lugares públicos e de convívio social.

3 - Medidas de Distanciamento Social a serem adotadas individualmente e por todos os setores de atividades

3.1 - Adotar procedimentos que permitam a manutenção da distância mínima de 1 (um) metro entre pessoas em todos os ambientes, internos e externos, ressalvadas as exceções em razão da especificidade da atividade ou para pessoas que dependam de acompanhamento ou cuidados especiais, como crianças, idosos e pessoas com deficiência.

3.2 - Demarcar e reorganizar os locais e espaços para filas e esperas, respeitando o distanciamento de segurança.

3.3 - Implementar barreiras físicas, como divisórias, quando a distância mínima entre as pessoas não puder ser mantida.

3.4 - Limitar a ocupação de elevadores, escadas e ambientes restritos.

3.5 - Para atividades que permitam atendimento com horário programado, disponibilizar mecanismos on-line ou por telefone para possibilitar o agendamento, evitando as filas e aglomerações. Sempre que possível, definir horários diferenciados para o atendimento preferencial, para pessoas do grupo de risco.

3.6 - Adotar medidas para distribuir a movimentação de pessoas ao longo do dia nos ambientes de grande circulação e espaços públicos evitando concentrações e aglomerações. Utilizar como alternativa, a abertura de serviços em horários específicos para atendimento.

3.7 - Evitar aglomeração na entrada, na saída e durante a utilização dos espaços de uso comum.

3.8 - Demarcar áreas que não deverão ser utilizadas e indicar visualmente a limitação máxima de pessoas nos ambientes.

3.9 - Adotar, sempre que possível, reorganização dos processos de trabalho, incluindo o trabalho remoto, especialmente para quem faça parte ou conviva com pessoas do grupo de risco.

3.10 - Estimular e implementar atividades de forma virtual, priorizando canais digitais para atendimento ao público, sempre que possível.

4 - Medidas de Higiene, Ventilação, Limpeza e Desinfecção a serem adotadas individualmente e por todos os setores de atividades:

4.1 - Reforçar os procedimentos de limpeza e desinfecção com produtos desinfetantes, devidamente aprovados pela ANVISA, em todos os ambientes, superfícies e equipamentos, minimamente no início e término das atividades.

4.2 - Aumentar a frequência da limpeza e desinfecção com produtos desinfetantes, devidamente aprovados pela ANVISA, de áreas comuns e de grande circulação de pessoas durante o período de funcionamento, com controle do registro da efetivação nos horários pré-definidos.

4.3 - Privilegiar a ventilação natural ou adotar medidas para aumentar ao máximo o número de trocas de ar dos recintos.

4.4 - Em ambiente climatizado, evitar a recirculação de ar e realizar manutenções preventivas seguindo os parâmetros devidamente aprovados pela ANVISA.

5 - Medidas de Triagem e Monitoramento de Saúde a serem adotadas por todos os setores de atividades:

5.1 - Implementar medidas de triagem antes da entrada nos estabelecimentos, como aferição de temperatura corporal e aplicação de questionários, de forma a recomendar que pessoas, com aumento da temperatura e outros sintomas gripais, não adentrem no local e busquem atendimento nos serviços de saúde.

5.2 - Estabelecer procedimentos para acompanhamento e relato de casos suspeitos e confirmados da doença, incluindo o monitoramento das pessoas que tiveram contato com casos. Pessoas suspeitas de COVID-19 devem buscar orientações nos serviços de saúde e manterem-se afastadas do convívio social por 14 dias.

5.3 - Definir procedimentos para comunicação eficiente com o público e os órgãos competentes sobre informações, medidas e ações desenvolvidas para garantir a segurança dos clientes e trabalhadores.

5.4 - Adotar as recomendações dos órgãos competentes sobre implementação de medidas adicionais de prevenção e controle da COVID-19.

6 - Medidas para o Uso de Equipamentos de Proteção

6.1 - Adotar rigorosamente os procedimentos de uso, higienização, acondicionamento e descarte dos Equipamentos de Proteção Individual - EPI e outros equipamentos de proteção, de acordo com cada atividade, considerando também os riscos gerados pela COVID-19.

6.2 - Substituir as máscaras cirúrgicas, a cada quatro horas de uso, ou de tecido, a cada três horas de uso, ou quando estiverem sujas ou úmidas.

6.3 - Confeccionar e higienizar as máscaras de tecido de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde.

6.4 - Não compartilhar os EPI e outros equipamentos de proteção durante as atividades

6.5 - Cabe ressaltar que, nos termos definidos na Norma Regulamentadora nº 6 - Equipamentos de Proteção Individual - da Secretaria Especial de Previdência e Trabalho do Ministério da Economia, as máscaras cirúrgicas e de tecido não são consideradas EPI e não os substituem para a proteção respiratória, quando indicado seu uso em normas específicas.

7 - Uso de Transporte Individual

7.1 - Higienizar, com frequência, o interior do veículo e os pontos de maior contato.

7.2 - Manter as janelas abertas, sempre que possível

7.3 - Manter álcool em gel 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela ANVISA, e lenços ou toalhas de papel disponíveis e com fácil acesso.

8 - Uso de Transporte Coletivo

8.1 - Manter o distanciamento social e evitar a formação de aglomerações e filas, no embarque e no desembarque de passageiros.

8.2 - Adaptar o número máximo de pessoas por unidade de transporte para manter a segurança e a distância mínima entre os passageiros.

8.3 - Estimular o uso de máscaras de proteção para todos que utilizem o transporte coletivo.

8.4 - Manter preferencialmente a ventilação natural dentro dos veículos e, quando for necessária a utilização do sistema de ar-condicionado, deve-se evitar a recirculação do ar e realizar rigorosamente a manutenção preventiva.

8.5 - Realizar regularmente a limpeza e desinfecção do veículo com produtos desinfetantes, devidamente aprovados pela ANVISA, em particular os assentos e demais superfícies de contato com os passageiros, nos veículos e nos pontos de embarque e desembarque de passageiros, com controle do registro da efetivação nos horários pré-definidos.

8.6 - Fornecer e estimular o uso frequente de álcool em gel 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela ANVISA, para higienização das mãos de condutores e passageiros, nos veículos e nos pontos de embarque e desembarque de passageiros.

Em cenários de ambientes hospitalares, a implementação de precauções padrão, contato e respiratória constituem a principal medida de prevenção da transmissão entre pacientes e profissionais de saúde e deve ser adotada no cuidado de todos os pacientes (antes da chegada ao serviço de saúde, na chegada, triagem, espera e durante toda assistência prestada), independentemente dos fatores de risco ou doença de base, garantindo que as políticas e práticas internas minimizem a exposição a patógenos respiratórios, incluindo o SARS-CoV-2. Sendo assim, é necessário que os serviços de saúde adotem medidas de prevenção e controle durante toda a assistência prestada aos casos suspeitos ou confirmados da covid-19.

2.8 Vacinação

Em 17 janeiro de 2021, foram autorizadas duas vacinas covid-19 para uso emergencial no Brasil pela ANVISA, uma do laboratório Sinovac (China), em parceria com o Instituto Butantan, e outra do laboratório Serum (Índia), em parceria com a Universidade Oxford, cuja tecnologia faz parte do acordo entre o laboratório AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz. (BUTANTAN, 2021)

A vacinação contra a covid-19 tem como objetivo principal evitar internações e óbitos pela doença, principalmente entre os grupos de maior risco para agravamento. Os estudos de fase III das vacinas covid-19 demonstraram eficácia global satisfatória contra a infecção pelo SARS-CoV-2, sendo mais de 70% de eficácia para casos graves da doença, evitando assim a necessidade de hospitalização. (OMS, 2021)

Os estudos clínicos de vacinas são conduzidos pelos laboratórios farmacêuticos e instituições de pesquisa. Como agência reguladora, o papel da Anvisa é definir a regulamentação do setor e avaliar os processos e dados recebidos, do ponto de vista de sua comprovação de qualidade, eficácia e segurança. (BRASIL, 2020)

Atualmente existem quatro formas para uma vacina contra Covid-19 ser disponibilizada no país: registro, uso emergencial, importação excepcional ou pelo consórcio *Covax Facility*, que se estabelece como uma aliança internacional conduzida pela OMS (Organização Mundial de Saúde), entre outras organizações, com o objetivo de acelerar o desenvolvimento e a produção de vacinas contra Covid-19 e garantir o acesso igualitário à imunização em todo o mundo. (ANVISA, 2021)

Em relação ao caminho de entrada para as vacinas no Brasil, pelo *Covax Facility* independe da existência de registro ou autorização no país. Assim, as vacinas aprovadas pela OMS para o consórcio estão aptas a entrar no Brasil. Mais de 150 países aderiram à iniciativa. A admissão do Brasil, que foi assinada em 25 de setembro de 2020, inclui o acesso a 42,5 milhões de doses. (ANVISA, 2021)

Em relação a esse acesso, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 465/2021, de 9 de fevereiro de 2021, estabelece a dispensa de registro e da autorização de uso emergencial e os procedimentos para importação e monitoramento das vacinas Covid-19 adquiridas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Instrumento de Acesso Global de Vacinas Covid-19.

O desenvolvimento de uma vacina precisa atender a altos padrões de exigência de qualidade, segurança e eficácia. No maior momento de pandemia e, por isso mesmo, de enorme expectativa para que fosse disponibilizada uma vacina contra a Covid-19, a Anvisa (2020), elaborou um material de apoio com uma linguagem simples que facilita o entendimento de toda população a respeito das etapas de um processo de fabricação de uma vacina.

O programa de vacinação contra a covid-19 teve início no Brasil em janeiro de 2021 (BRASIL, 2021), recomendada nesse período para todos os indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos, incluindo possíveis candidatos a transplantes, receptores, doadores de transplante intervivos, assim como contactantes domiciliares e cuidadores de pacientes com imunodepressão, para reduzir o risco de infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos imunodeprimidos. (STUCCHI et al, 2022)

Considerando a transmissibilidade da covid-19 (R_0 (número básico de reprodução) entre 2,5 e 3), cerca de 60 a 70% da população precisaria estar imune (assumindo uma população com interação homogênea) para interromper cadeias da circulação do vírus, dessa forma se faz necessária a vacinação de 85% ou mais da população para redução considerável da doença, a depender da efetividade da vacina em prevenir a transmissão. Portanto, em um momento inicial, no qual não existe ampla disponibilidade da vacina no mercado mundial, o objetivo principal da vacinação passa a ser focado em reduzir a morbimortalidade causada pela covid-19, bem como, proteger a força de trabalho para manutenção do funcionamento dos serviços de saúde e dos serviços essenciais. (BRASIL, 2022)

No país, as UF (Unidades Federativas) devem dispor de plano de operacionalização e os municípios uma programação local da campanha de vacinação, incluída no Plano Municipal de Saúde, com base nas diretrizes do Plano Nacional. Isso se traduz na informação de que os

calendários com as populações-alvo e grupos prioritários são definidos e escalados pela gestão municipal. (BRASIL, 2020)

A microprogramação é uma etapa fundamental no planejamento da campanha de vacinação, essencial para alcançar os objetivos esperados. Mediante esse processo se identificam as populações institucionalizadas, definem-se as estratégias de vacinação como datas, locais e calculam-se os recursos humanos, financeiros e a logística necessária. Nesse delineamento de ações sempre são considerados os desafios logísticos e econômicos de se realizar a vacinação em áreas remotas e de difícil acesso. (BRASIL, 2021)

Essa etapa, tratada nos Planos de Operacionalização do Ministério da Saúde, é importante para mapear a população e as estratégias mais adequadas para a captação e adesão de cada grupo, bem como alcançar a meta de vacinação definida para os grupos prioritários, sendo fundamental ter informação sobre a população adscrita. (BRASIL, 2021)

Essa planificação requer a articulação das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde com diversas instituições e parceiros, assim como a formação de alianças estratégicas com organizações governamentais e não governamentais, conselhos comunitários e outros colaboradores. Para essa finalidade, é de extrema importância destacar a necessidade de uma boa estratégia de comunicação com a população brasileira sobre vacinação, organização de capacitações de recursos humanos, dentre outros. (BRASIL, 2021)

A partir desses dados, foi recomendado, desde 17 de novembro de 2021, uma dose de reforço da vacina contra a Covid-19 para todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, independentemente do imunizante aplicado, atualizado pelas Normas Técnicas do Ministério da Saúde. (BRASIL, 2022)

Em relação ao reforço vacinal, essa dose é recomendada após quatro meses do término da vacinação de esquema primário. Pessoas que receberam a vacina Janssen-Cilag e têm 18 anos ou mais e não gestantes devem receber uma dose de reforço pelo menos dois meses após o esquema primário de vacinação com uma dose. A vacina a ser utilizada para a dose de reforço deve ser, preferencialmente, da plataforma de RNAm (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, de vetor viral (Janssen-Cilag ou AstraZeneca). (BRASIL, 2022)

A dose de reforço também é recomendada para os indivíduos com imunossupressão de alto grau a partir dos 12 anos de idade, com intervalo mínimo de 4 meses a partir da 3ª dose da vacina do esquema vacinal primário. Assim, a dose de reforço corresponde a quarta dose para os indivíduos imunodeprimidos. Crianças de 5 a 11 anos e 11 meses com imunodepressão de

alto grau deverão receber, obrigatoriamente, a dose reforço 4 meses após a segunda dose vacina do esquema vacinal primário com a vacina Pfizer. (STUCCHI et al, 2022)

Durante a campanha de vacinação contra a covid-19, para promover maior celeridade do processo e em conformidade com a RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008, serão realizadas análises por Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade (PRPCQ) ou documental, no prazo de 48 horas, considerando as documentações apresentadas pelas farmacêuticas contratualizadas e observada a necessidade da aprovação do pedido de excepcionalidade junto à Anvisa. (BRASIL, 2022)

Nessa estratégia de vacinação e face à diversidade de vacinas a serem utilizadas, de variados grupos selecionados da população para a vacinação, é necessário realizar o monitoramento e avaliação constante durante e após a campanha para verificar o alcance da meta de cobertura, a aceitabilidade da vacina, os eventos adversos, a imunidade de curto e longo prazo, o impacto da introdução da vacina no país e a oportuna identificação das necessidades de novas intervenções. (BRASIL, 2021)

2.9 Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde do SUS

2.9.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde

Dentro do contexto de Saúde Pública, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) se constitui numa ferramenta para garantir esses três princípios básicos. A descentralização redistribui o poder e a responsabilidade entre os diferentes níveis de gestão, que passam a decidir em cada instância sobre questões ligadas à regulamentação do setor e alocação dos recursos disponíveis. (LIMA et al, 2019)

As tecnologias em saúde são intervenções que possibilitam os cuidados com a saúde, que podem ser sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, programas e protocolos assistenciais, procedimentos técnicos, medicamentos e até os mais modernos equipamentos médico-assistenciais disponíveis no mercado (NITA et al, 2010).

Neste processo, a incorporação de uma tecnologia no setor Saúde é regulamentada por diferentes atores. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no seu papel de regular a entrada da tecnologia no mercado, demanda informação quanto à segurança, benefício, indicação de uso e preço a ser praticado no mercado para autorizar a comercialização (registro) da tecnologia no país. (BRASIL, 2004)

A ATS foi reconhecida como prática científica e tecnológica primeiramente nos sistemas de saúde dos países desenvolvidos da Europa Ocidental a partir do final dos anos 1970, notadamente naqueles com sistemas de saúde públicos e de cobertura universal como em Holanda, Reino Unido e Suécia. (BRASIL, 2014)

Nesse momento, ainda que a definição do que se considerava “tecnologia de saúde” fosse ampla, o foco principal da ATS sempre foi, e ainda é, as tecnologias de produto, como medicamentos, materiais e equipamentos. Ao longo das últimas quatro décadas, a presença e a visibilidade da ATS também como parte da política de saúde se disseminaram na Europa, na América do Norte, na Austrália e, mais tardiamente, nos países em desenvolvimento. (BANTA et al, 2009)

No Brasil, em 1983, ocorreu um encontro internacional promovido pela organização Pan-Americana de Saúde e o governo brasileiro, que iniciou as discussões acerca de custo-efetividade, eficácia e transferência de tecnologia. Mas somente em 2000, com o nascimento do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) que o tema ATS começou a ser centro de interesse do governo brasileiro. (LIMA et al, 2019)

O marco para os estudos em os estudos de ATS ocorre em 2005, com a criação da Política Nacional de Gestão de Tecnologias de Saúde (PNGTS) e em 2006 o Brasil passou a fazer parte da Rede Internacional de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde. (BRASIL, 2010)

De acordo com Brasil (2010), o PNGTS tem por objetivo “maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade”. Para que esse objetivo seja alcançado, deve ser realizado um planejamento para assegurar que os recursos financeiros destinados à saúde pública sejam utilizados sem prejuízos aos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde. (BRASIL, 2010)

Em 2011, foi sancionada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8080/90, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. Essa lei, culminou com a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que substituiu a antiga Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC). (BRASIL, 2011)

Nesse sentido, a CONITEC passou a auxiliar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos. Estas ações

são possíveis através da síntese das evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, acurácia, efetividade e segurança de medicamentos, produtos ou procedimentos e avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. (RIBEIRO et al, 2016)

Para a incorporação de tecnologias pela CONITEC, é primeiro necessário ser instaurado um processo administrativo com a respectiva demanda de incorporação, exclusão ou alteração, que possui um prazo de 180 dias corridos, prorrogáveis por mais 90 para sua conclusão. (LIMA et al, 2019).

A REBRATS (Rede Brasileira de Avaliação e Tecnologias em Saúde) foi criada em 2011, através da portaria brasileira nº 2915, como forma de auxiliar na elaboração e disseminação de estudos de ATS no Brasil. Ela contribui com a formação e educação continuada de profissionais através de publicações de diretrizes metodológicas para nortear os estudos de ATS, além de possuir uma base de dados de estudos. (BRASIL, 2010)

Os estudos de ATS, possuem diferentes fontes de investigação, como segurança, acurácia, eficácia, efetividade, ética, equidade, custos, riscos, relações de custo-utilidade, custo-benefício, custo-efetividade, impactos éticos e ambientais envolvidos em sua utilização. Esses estudos possuem por objetivo final, subsidiar a tomada de decisão no que diz respeito à utilização, incorporação ou não de determinada tecnologia (BRASIL, 2006 e NITA et al, 2010).

As tecnologias são lançadas em fluxo contínuo no mercado e nem sempre possuem a mesma efetividade e segurança das que já estão em uso. Portanto, torna-se necessário investigá-las de forma a promover a elucidação de incertezas, auxiliando os tomadores de decisão. (MARQUES, 2017)

2.9.2 Segurança, eficácia e efetividade

Após a determinação da melhor unidade de representação do benefício de uma intervenção em saúde, segue-se ao passo da estimativa das probabilidades de ocorrência dos desfechos de interesse dentro do contexto em saúde estudado.

Esta estimativa pode ser oriunda de dados primários, mas na maioria das vezes é obtida por meio de uma síntese da informação colhida de diversas fontes da literatura, preferencialmente por revisões sistemáticas com metanálises. (LIMA et al, 2019)

Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas destes estudos, são tipos de pesquisas mais robustas para avaliação da eficácia das intervenções, pois permitem comparações de diferentes tecnologias, controle de potenciais confundidores e, por esta razão, estes estudos compõem a fonte preferida de dados para estimar eficácia. Contudo, eles têm a limitação de serem realizados em um cenário clínico “ideal”, em uma população selecionada, podendo ter um desfecho clínico melhor do que uma população avaliada nas condições reais. (BRASIL, 2014)

Nesse sentido, esses resultados não podem ser considerados como completamente equivalentes às medidas de efetividade em condições reais ou usuais de uso das tecnologias ou intervenções. Utilizar dados baseados em um modelo de eficácia teórica ou experimental implica um processo de seleção de pacientes com critérios precisos de inclusão e exclusão, bem como a sua randomização e uso de cegamento, produzindo desvios que podem afetar a medida de efetividade presente em condições mais rotineiras de uso na prática clínica. Os fatores que contribuem para a diferença entre eficácia e efetividade, segundo Brasil (2014), são:

- 1) acurácia do diagnóstico ou rastreamento;
- 2) aderência dos pacientes às intervenções propostas;
- 3) habilidade dos profissionais de saúde e sua adesão aos protocolos de uso da intervenção;
- 4) diferenças na gestão dos serviços (que afetam, por exemplo: o tempo de permanência das internações);
- 5) diferenças de resposta de subgrupos em decorrência da presença de comorbidades e/ou do uso de terapêuticas concomitantes;
- 6) uso de dados de curto prazo extrapolados para resultados de longo prazo;
- 7) uso de medidas de resultados intermediários como preditivas de resultados finalísticos.

Barber et al (2022), em recente estudo, salienta que a proporção cumulativa da população já infectada com COVID-19 variou muito entre países e territórios, com taxas superiores a 70% em 40 países e inferiores a 20% em 39 países e que, embora a maioria dos fluxos de dados para casos diários, mortes, e internações são indexados por data de notificação, alguns são indexados pela data do evento, então, nesses casos, o atraso nos relatórios criaram tendências enganosas nos dados mais atualizados.

No entanto, apesar da reinfeção ser comum em ambientes onde a fuga de variantes como beta (B.1.351), gama (P.1) e delta (B.1.617.2) estão presentes, as vacinas e variantes também afetam a probabilidade de doença grave e morte, e assim influenciar tanto os índices cumulativos de infecção e hospitalização. (BARBER et al, 2022)

2.9.3 Avaliação econômica em saúde

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos. (BRASIL, 2014)

Alguns estudos de avaliação econômica em saúde são técnicas de análise comparativa formal de diferentes alternativas em relação aos seus custos e consequências, independentemente de serem positivas ou negativas. Esses podem ser realizados através de duas formas de desenho, segundo Brasil (2014), sendo essas:

- Estudos baseados em dados primários – Neste tipo de desenho deve ser determinado o delineamento eleito para pesquisa e as características metodológicas;
- Estudos baseados em modelagem – Utiliza dados empíricos obtidos a partir de recuperação de trabalhos para combinação de desfechos de ensaios clínicos controlados por meta-análise e elementos oriundos de estudos observacionais (RIBEIRO et al, 2016).

As avaliações econômicas baseadas em dados primários possuem maior consistência, confiabilidade de informações e conseqüentemente maior validade interna, entretanto, possuem menor capacidade de generalização para além da amostra utilizada pela diferença entre ambiente experimental controlado e cenário real. (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013)

Já os estudos de modelagem para análise de decisão, possuem maior validade externa pela representação mais robusta de diferentes circunstâncias clínicas e econômicas de forma a integrar evidências de eficácia, segurança e custos. (RIBEIRO et al, 2016)

A base das avaliações econômicas está no conceito do custo de oportunidade, que significa que a aplicação de recursos em determinados programas e tecnologias implica a não provisão de outros programas ou tecnologias. Em verdade, o custo real de uma atividade ou de um serviço, não corresponde somente aos recursos diretamente despendidos na sua oferta, mas também no valor de todas as outras atividades que podem deixar de ser fornecidas, na medida

em que se aumenta o montante alocado ao setor saúde. Desse modo, em uma alocação eficiente de recursos, os custos de oportunidade são minimizados, obtendo-se um emprego ótimo dos recursos disponíveis. (BRASIL, 2014)

Como propõe as diretrizes metodológicas do manual de Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, segundo Brasil (2014), existem diferentes abordagens para a análise econômica de tecnologias em saúde. Para avaliações econômicas completas, existem 4 tipos de estudos:

a) Estudos de custo-efetividade: os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos (consequências em saúde) são medidos em unidades não monetárias (ex.: mortes evitadas, número de eventos evitados, anos de vidas salvos). (CRUZ et al, 2014 e BRASIL, 2014)

b) Estudos de custo-minimização: o objetivo é identificar a forma menos dispendiosa de atingir o desfecho desejado, sendo utilizada quando existem fortes evidências de que duas ou mais intervenções da saúde têm o mesmo desfecho (CRUZ et al, 2014).

c) Estudos de custo-benefício: para os quais tanto o consumo de recursos quanto o benefício em saúde estão medidos em unidades monetárias, sendo o valor resultante um benefício financeiro líquido (BRASIL, 2014).

d) Estudos de custo-utilidade: a unidade de medida do benefício clínico é a “utilidade”, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida. São exemplos de utilidade os anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) ou os anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI). (CRUZ et al, 2014 e BRASIL, 2014)

A etapa que envolve a mensuração dos custos apresenta diversos desafios. Os custos refletem o funcionamento da economia na qual se insere a tecnologia, assim como expressam a estrutura organizacional de um determinado sistema de saúde, suas respectivas práticas/condutas locais, remunerações, entre outros. A mensuração de custos referentes ao tempo do paciente e/ou cuidador, que constituem custos sociais, apresenta, por sua vez, peculiaridades relacionadas ao mercado de trabalho em análise. A identificação e mensuração dos custos da atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois os custos têm como contexto a realidade econômica onde a tecnologia está sendo adotada. (RIBEIRO et al, 2016)

Na avaliação de custo-efetividade os desfechos clínicos são confrontados com os custos, com o objetivo de entender os impactos das diferentes alternativas, identificando as que possuem os melhores efeitos do tratamento, em geral, em troca de um custo menor. Portanto,

os estudos de ACE (Análise de Custo Efetividade) são sempre comparativos e explícitos e se destinam a nortear os tomadores de decisão para selecionar a opção mais oportuna dentro do contexto avaliado para atingir a eficiência (SECOLI et al., 2005).

A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), que é uma equação de diferença nos custos dividida pela diferença no efeito em saúde é a medida mais utilizada para expressar os resultados da ACE e é representada pela equação:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo (Tecnologia Nova)} - \text{Custo (Tecnologia Tradicional)}}{\text{Benefício Clínico (Tecnologia Nova)} - \text{Benefício Clínico (Tecnologia Tradicional)}}$$

Esta equação permite observar alguns padrões de conclusão, que podem ser representados por meio do plano de custo efetividade.

O valor monetário de limiar de custo-efetividade representa o teto máximo onde a razão de custo-efetividade da tecnologia pode ser assumida como custo efetivo em um dado contexto (BRASIL, 2008).

Diversos países, incluindo o Brasil, não há um limiar de custo-efetividade definido. Apesar de a OMS recomendar a adoção desse limiar de 1 a 3 vezes o valor do PIB (Produto Interno Bruto) *per capita*, há controvérsias, visto que em países de menor renda, a realidade é bem diferente e os valores variam drasticamente. (BRASIL, 2008)

De forma geral, nas avaliações econômicas, as teorias matemática, estatística e econômica são unificadas em modelos matemáticos que representam um estudo sistemático dos fenômenos clínicos e econômicos utilizando os dados observados. O modelo pode ser interpretado como uma representação aproximada da realidade, que aplicada ao contexto da saúde, tenta reproduzir o curso natural da doença e os custos associados à manutenção da saúde.

Sendo assim, modelo de decisão é qualquer estrutura matemática que se propõe a representar desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em cenários variados. Os modelos de decisão procuram representar a complexidade do mundo real de forma mais compreensível, simplificando a análise de problemas complexos (SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

A árvore de decisão é considerada o modelo mais adequado para ser utilizada nesta pesquisa, por conseguir representar e nortear problemas clínicos que apresentam relações

diretas com desfechos de curta duração, além de ser a forma mais simples dos modelos de decisão usados rotineiramente e ser valorizada pela sua transparência e excelente capacidade de descrever as opções alternativas (PETROU; GRAY, 2011).

Em algumas situações em análises de custo-efetividade, os desfechos são medidos em unidades específicas tais como número de casos de determinada doença curados, anos de vida ganhos. A limitação desta modalidade de análise é que a unidade mais específica de desfecho não permite comparações entre diferentes estratégias e não incorpora as preferências dos indivíduos para esses desfechos. Nas análises de custo utilidade, os resultados são expressos como custo por anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ). Tendo uma unidade comum, vários programas diferentes podem ser comparados nas suas razões de custo-utilidade. (BRASIL, 2014)

As vacinas são usualmente administradas em milhões de indivíduos saudáveis. Desta forma, antes da sua implementação na população, faz-se necessário assegurar um excelente perfil de benefício/risco. Assim, passam por essa rigorosa avaliação de eficácia e segurança previamente à sua aprovação para o registro na Anvisa e posterior uso. Após a sua aprovação, a introdução de um novo imunobiológico no PNI (Programa Nacional de Imunização), dependerá ainda de uma avaliação criteriosa com relação ao perfil de benefício/risco do produto, considerando a epidemiologia local e o perfil de custo-efetividade dele. (BRASIL, 2021)

2.10 Vacinas disponíveis no mundo

Em relação às diversas vacinas para o combate a COVID-19 disponíveis, pode-se observar que algumas não foram estabelecidas para uso no Brasil, porém, liberadas para imunização em diversos lugares do mundo. Estão resumidas a seguir, de acordo com Fiocruz, (2021):

- BBIBP-CorV (Sinopharm): A vacina do laboratório chinês Sinopharm é produzida a partir de um vírus inativado: o vírus composto na vacina é incapaz de gerar infecção, pois está morto, mas é capaz de gerar resposta imune semelhante à infecção, gerando proteção ao indivíduo quando houver exposição futura ao vírus.

O imunizante está aprovado em Bahrein, China e Emirados Árabes Unidos e conta com aprovação de uso emergencial em países como Argentina, Egito, Indonésia, Peru, Venezuela e outros. Além disso, foi aprovada para uso emergencial. (OMS, 2021)

- Convidecia (CanSino): A vacina contra a COVID-19 Convidecia consiste em dose única, e foi desenvolvida pelo laboratório chinês CanSino Biologics. Desenvolvido em parceria com a Academia de Ciências Médicas Militares da China, o imunizante é produzido a partir de um adenovírus humano não replicante. Esta tecnologia de usar um vetor viral, editado geneticamente para conter partes do vírus da COVID-19 e foi liberada a utilização em uso emergencial atualmente no Chile, Hungria, México, Moldávia e Paquistão. (OMS, 2021)

- Covaxin (Bharat Biotech): Desenvolvida pela farmacêutica indiana Bharat Biotech, a Covaxin é aplicada em duas doses, e a sua composição é feita a partir do coronavírus inativado. O imunizante está aprovado sob uso emergencial na Índia, Guatemala, Guiana, Irã, México, Nepal, Paraguai, Filipinas e alguns outros países. (OMS, 2021)

- Covishield (Oxford/AstraZeneca): A Covishield é fruto de uma parceria entre a Universidade de Oxford e a biofarmacêutica AstraZeneca. Administrada em duas doses, utiliza um vírus inativado, o adenovírus, como vetor de parte do material genético do SARS-CoV-2, que produz a proteína que gera a resposta imune. O imunizante apresenta eficácia de 79% na prevenção de infecções sintomática e 100% contra formas graves da doença. A vacina Oxford/AstraZeneca segue em uso emergencial na União Europeia, no Reino Unido e em vários outros lugares, como Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Colômbia e no Brasil, onde é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro. Também foi aprovada para uso emergencial. (OMS, 2021)

- EpiVacCorona (Vector): Desenvolvida pelo centro de pesquisa biológica russo Vector Institute, a EpiVacCorona contém pequenas porções de proteínas virais, conhecidas como peptídeos. Além da Rússia, o imunizante também está em uso no Turcomenistão. (OMS, 2021)

- mRNA-1273 (Moderna): O imunizante da farmacêutica norte-americana Moderna consiste em uma fórmula de RNA mensageiro. Dessa forma, o corpo começa a produzir proteínas virais, mas não o vírus inteiro, o que é suficiente para treinar o sistema imunológico para atacar o vírus. Em novembro de 2020, a Moderna chegou a anunciar que a mRNA-1273 obteve uma taxa de 94,5% de eficácia na prevenção da COVID-19. A vacina foi aprovada para uso na Suíça e conta com uso emergencial nos EUA, Reino Unido, Canadá, União Europeia, Japão, Coreia do Sul e alguns outros países. (OMS, 2021)

- NVX-CoV2373 (Novavax): O imunizante desenvolvido pela empresa norte-americana de biotecnologia Novavax é administrado em duas doses. Sua fórmula adota uma proteína espicular — proteína em formato de coroa, presente na membrana do coronavírus — purificada,

entregando a proteína pronta para o organismo e ativando a resposta imune. A empresa anunciou uma eficácia média de 89,3% contra a COVID-19, e possui acordo com países como Reino Unido, Canadá, Austrália e Coreia do Sul. (OMS, 2021)

- Sputnik V (Instituto Gamaleya): O imunizante Sputnik V foi desenvolvido pelo Instituto Gamaleya, na Rússia, e usa em sua fórmula dois adenovírus humanos, o Ad26 e o Ad5, ambos conhecidos por causar o resfriado comum. Em novembro de 2020, a diretoria de um instituto de pesquisa do Ministério da Saúde, anunciou que a vacina em questão é mais de 90% eficaz. Além da Rússia, Sputnik V foi aprovada em uso emergencial nos Emirados Árabes Unidos, na Argentina, Bolívia, Hungria, Índia, Cazaquistão, Paquistão, Sérvia e outros. No Brasil, a Anvisa não aprovou a importação da vacina, por falta de dados consistentes e confiáveis. (OMS, 2021 e BRASIL, 2021)

2.11 Tecnologias avaliadas

2.11.1 Vacinas como tecnologias

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) apresentou como medida de combate à doença o chamado Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19, definido como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (BRASIL, 2021).

Os papéis das vacinas na profilaxia de doenças apresentam uma melhor alternativa de custo-benefício no âmbito da saúde pública. No Brasil, o PNI vinculado ao SUS vem desenvolvendo metas ao longo dos anos, disponibilizando de forma gratuita imunização contra diversas doenças de importância epidemiológica como sarampo, hepatite B, febre amarela e poliomielite, entre outras. (ARAÚJO et al, 2021)

As quatro vacinas aprovadas atualmente no Brasil passaram por testes e monitorização de ensaios clínicos de fase I, II e III e, posteriormente a apresentação de resultados favoráveis de eficácia e segurança podem então prosseguir para a fase IV pós-aprovação e pós-comercialização onde são feitas análises quanto ao uso da população em geral. (ARAÚJO et al, 2021).

Quanto a produção de vacinas, o Informe Técnico nacional da campanha de vacinação contra a COVID-19, levou a público o panorama da OMS relatando a existência de 173 vacinas candidatas em fase pré-clínica de pesquisa e 63 vacinas candidatas em fase de pesquisa clínica, dessas, 20 alcançaram a fase III de ensaios clínicos. Duas inicialmente foram selecionadas como capazes à introdução na rede pública de saúde do PNI, sendo estas as vacinas Coronavac proveniente da Farmacêutica Sinovac/Butantan e a AstraZeneca produzida pela Universidade

de Oxford em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e com o Instituto Serum da Índia, constituídas respectivamente pelo vírus inativado SARS-CoV-2 e o adenovírus recombinante. (Brasil, 2021)

As vacinas aprovadas no Brasil, seja para uso emergencial seja em definitivo, envolvem a utilização de várias tecnologias em seus desenvolvimentos, incluindo vírus atenuados ou inativados, vetores virais não replicantes, subunidades de proteínas Spike e ácidos nucleicos. (MURPHY et al, 2021)

Neste ponto, é estimulante fazer algumas especulações técnicas a respeito dessas vacinas, no que se refere à sua composição e às possíveis implicações da associação desses componentes. É evidente que, além de alguns componentes característicos de medicamentos injetáveis, como sistemas tampões, reguladores de osmolaridade e reguladores de isotonia, entre outros, cada vacina apresenta componentes que, significativamente, a diferencia das outras. (OLIVEIRA e SILVEIRA, 2021, p 103)

Todas essas vacinas apresentam, em comum, um sistema transportador baseado em nanotecnologia. Na CoronaVac, a estrutura nanoparticulada presente é a do próprio vírus inativado, cuja análise de morfometria indica tamanhos aproximados de 110 nm e circularidade mínima de 0,97 nm em amostras de diferentes origens (LAUE et al, 2021).

As vacinas Oxford/AstraZeneca, produzida pela Fiocruz, a Pfizer/BioNTech e a Janssen/Johnson&Johnson, são todas baseadas na tecnologia de vetor viral não replicante, que caracterizam os sistemas transportadores nanoparticulados. Utilizam o Ad26 para codificar uma glicoproteína Spike do SARS-CoV-2. Em comum, as três vacinas utilizam agentes solubilizantes em suas composições, mas, a AstraZeneca usa agentes tensoativos, enquanto a Janssen utiliza hidroxipropil-b-ciclodextrina. (ANTENOR, 2021)

2.11.2 CoronaVac/Butantan

Os vírus inativados purificados ganharam um papel relevante na produção de vacinas e, atualmente, oito vacinas candidatas COVID-19 inativadas foram avaliadas clinicamente durante a pandemia. Embora os resultados de eficácia contra COVID-19 ainda não estejam disponíveis. Nessa perspectiva, foram descritos em diversos estudos que as vacinas inativadas podem induzir respostas de anticorpos neutralizantes e apresentam bons perfis de segurança. Entre essas vacinas temos a Coronavac que é uma vacina SARS-CoV-2 inativada desenvolvida pela *Sinovac Life Sciences* (Pequim, China) (WU et al, 2021)

Em um estudo brasileiro foi relatado que a Coronavac apresentou resposta e eficácia de 50% e 84% contra, respectivamente COVID-19 leve e moderado em um ensaio clínico randomizado antes do surgimento da variante P.1 do vírus. No estudo foi realizado um caso-controle com teste negativo sobre a e eficácia do Coronavac em profissionais de saúde em Manaus, pois foi uma das primeiras cidades do Brasil a efetuar a vacinação em massa. (Hitchings et al, 2021).

Além disso, a aplicação de pelo menos uma dose de Coronavac apresentou eficácia contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 no cenário de transmissão da variante P.1. Ranzani et al. (2021), conduziram um estudo caso-controle com teste negativo, no qual foi administrado duas doses da CoronaVac. A partir disso foi observado casos de COVID-19 confirmados por RT-PCR, bem como controles que tiveram uma doença sintomática com um teste de RT-PCR negativo de vigilância nacional.

Faria et al. (2021), buscaram relatar a ocorrência de COVID-19 sintomático em uma coorte de profissionais de saúde vacinados com CoronaVac. Desde a 1ª dose havia 380 profissionais de saúde com diagnóstico de COVID-19. A eficácia estimada 2 e 3 semanas após a 2ª dose foi de 50,7% e 51,8%, respectivamente, e elevou nas 2 semanas seguintes. 67/142 amostras (47%) foram variantes preocupantes, principalmente P1.

2.11.3 AstraZeneca/Oxford

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ou AstraZeneca COVID-19 foi desenvolvida na Universidade de Oxford no caso é realizada a partir de um vetor adenoviral de chimpanzé deficiente para replicação ChAdOx1, onde contém o antígeno de glicoproteína de superfície estrutural SARS-CoV-2 (proteína Spike; nCoV-19) gene. Essa vacina apresentou um perfil de segurança aceitável e foi considerado eficaz contra COVID-19. Além disso, ChAdOx1 nCoV-19 é tolerado em idosos e jovens e tem imunogenicidade semelhante em todas as idades (Addi; Benksim; Cherkaoui, 2021).

Khan Sharun; Dhama. (2021), relataram que vacina de vetor viral AstraZeneca/ Oxford exibiu uma eficácia média de 70,4%. Além disso foi avaliada em participantes com 18 anos ou mais. O ensaio clínico randomizado conduzido no Brasil, Reino Unido e África do Sul confirmou a segurança e eficácia do AZD1222 contra COVID-19 sintomático, com isso descoberto que a vacina AstraZeneca / Oxford COVID-19 possui imunogenicidade semelhante em todas as faixas etárias após a dose de reforço.

Um estudo foi realizado envolvendo 17.177 participantes no Reino Unido, Brasil e África do Sul, onde aqueles que receberam somente uma dose padrão de vacina forneceu 76% de proteção geral contra COVID-19 sintomático durante os primeiros 90 dias após a vacinação, observando a não diminuição da eficácia durante neste período. No entanto, não foi percebido quanto tempo a proteção pode durar com uma única dose, devida pequena quantidade de casos após 90 dias. As análises apontam que é o intervalo de dosagem e não o nível de dosagem que tem o maior impacto na eficácia da vacina. Isso está de acordo com pesquisas anteriores que apoiam uma maior eficácia com intervalos mais longos com outras vacinas, como influenza e Ebola. O estudo concluiu que a eficácia da vacina atingiu 82,4% após uma segunda dose naqueles com um intervalo de dosagem de 12 semanas ou mais. Se as duas doses foram administradas com menos de seis semanas de intervalo, a eficácia cai para 54,9% (WISE et al, 2021)

2.11.4 Pfizer/BioNTech

O Ministério da Saúde incluiu a vacina Pfizer na Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19. Assim como as outras vacinas disponíveis, a vacina COVID-19 Pfizer compõe o Plano Nacional de Operacionalização (PNO) e, portanto, sua indicação seguirá os critérios e ordenamento das prioridades, sendo que o esquema corresponde a 02 (duas) doses (0,3 ml cada) com um intervalo de 21 dias entre as doses (preferencialmente 03 semanas) (BRASIL, 2021)

A aprovação dessa vacina não é uma vantagem apenas para a luta contra o COVID-19, mas no desenvolvimento de vacinas em geral, visto que seria a primeira vacina de RNA a ser aprovada no mundo. (PFIZER, 2021)

2.11.5 Janssen/Johnson&Johnson

A vacina covid-19 (recombinante) da Farmacêutica Janssen, na composição por dose de 0,5mL contém Adenovírus tipo 26 que codifica a glicoproteína Spike SARSCoV-2, produzido na linha celular por tecnologia de DNA recombinante, não inferior a 8,92 log₁₀ unidades infecciosas na apresentação de frasco-ampola multidose de 2,5mL (5 doses).

Possui administração intramuscular e é utilizada em dose única de 0,5 mL (contendo 5 x10¹⁰ partículas virais), o que é uma vantagem em relação às demais vacinas disponíveis atualmente no Brasil.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estrutura

Essa pesquisa apresentada como dissertação do mestrado, trata-se de um estudo de ATS, com a proposta metodológica de uma avaliação econômica completa em saúde, a partir de um modelo matemático, que se baseia em um modelo estático do tipo árvore de decisão, conforme orienta Brasil (2014), que nesse estudo, teve a finalidade de estimar a relação de custo-utilidade das quatro vacinas para covid-19 atualmente disponíveis no Brasil.

O modelo analítico foi amplamente construído, detalhado e analisado com auxílio do software *Treeage Pro Healthcare 2021*[®], que é um programa utilizado para modelagem econômica de saúde afim de analisar decisões de tratamento. (HEALTHCARE, 2020)

Assim, aumentando a transparência do estudo proposto, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report* (Quadro 2):

Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-utilidade

Antecedentes e objetivos	Até esse momento do desenvolvimento do estudo, não tomamos conhecimento de nenhuma análise econômica sobre vacinas aqui no Brasil, cujos resultados já tenham sido divulgados. O objetivo desta análise econômica de custo-utilidade, baseada em um modelo estático é avaliar qual vacina atualmente disponível contra covid-19 no Brasil é mais custo-efetiva
População-alvo	Pacientes adultos, de ambos os sexos com indicação para receber a vacina contra o coronavírus
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	4 vacinas atualmente disponíveis: CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen
Horizonte temporal	1 ano
Medidas de efetividade	DALY evitados
Estimativa de custos	Macrocusteio
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de Decisão
Análise de sensibilidade	Determinística multivariada e probabilística (simulação de Monte Carlos)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

O CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*), com a tradução para o português: Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas em Saúde, se configura como um instrumento que consiste em um em uma lista de 24 itens que, idealmente, devem estar presentes nas publicações de estudos de avaliação econômica em saúde. (ISPOR, 2013) (ANEXO A)

Sendo o CHEERS um checklist para orientar a elaboração de relatórios de avaliações econômicas e não um instrumento de avaliação da qualidade metodológica em si, o seguimento

dos itens fica facilitado, se tornando minimizada a necessidade de se “forçar” o relato de alguma característica do estudo para cumprir os itens de qualidade metodológica.

Para a busca literária foi utilizada as bases de dados BVS, Cochrane, LILACS, Medline e PUBMED, bem como Notas Técnicas e Manuais do Ministério da Saúde e Fiocruz, acompanhando o curso das informações e evidências mais atualizadas, utilizando as seguintes palavras-chave e termos de busca: COVID-19, Vacina, Avaliação de Tecnologias em Saúde, Custo-utilidade, Custo-efetividade e ATS.

3.2 População Alvo

A população alvo para povoar o modelo foi composta por pacientes adultos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, com indicação para vacinação contra o coronavírus em um esquema de duas doses na Coronavac, Astrazeneca e Pfizer, e uma dose para Janssen. Uma coorte hipotética foi utilizada para povoar o modelo.

3.3 Perspectiva do Estudo

A análise foi realizada na perspectiva do SUS em nível federal, baseada no atual calendário de vacinação segundo o PNI, razão pela qual, somente os custos diretos são estimados, a partir da técnica de macrocusteio, considerando que cabe ao Governo Federal a aquisição e distribuição das vacinas.

3.4 Horizonte Temporal

O horizonte temporal considerado nesse estudo foi de um ano. Esse recorte temporal leva em consideração que, embora o período agudo da doença seja de 14 dias, seus custos e consequências podem ser de curto e médio prazo. Portanto, um horizonte temporal de um ano, já seria o suficiente para capturar no modelo analítico, os custos e as consequências associados a cada uma das vacinas. (MACHADO et al, 2017; BRASIL, 2020)

3.5 Aspectos éticos

Por se tratar de uma modelagem matemática realizada a partir de dados secundários, extraídos da literatura científica, sem a participação de seres humanos, foi solicitado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) em cumprimento da resolução 510/2016, que trata das normas éticas destinadas às pesquisas envolvendo seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

3.6 O modelo analítico proposto

A pergunta de pesquisa a partir da qual se propôs o modelo analítico é: qual a melhor opção de vacina para imunização de adultos contra a COVID-19?

O modelo proposto e que foi analisado a partir de uma árvore de decisão é composto por quatro nós de decisão, cada qual representando uma das vacinas disponíveis no Brasil para imunização contra a COVID-19, além de dois nós de chance associados a cada uma das vacinas (Figura 2).

A árvore de decisão representa um caso-base composto por quatro diferentes cenários, nos quais, como prevenção da infecção pelo SARS-Cov-2 e desenvolvimento da doença COVID-19, os indivíduos adultos e de ambos os sexos, podem receber uma das quatro vacinas disponíveis no Brasil e autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para uso em adultos, respeitando as indicações e contraindicações descritas em bula.

Em cada uma das vacinas utilizadas nos cenários analisados no caso-base, existe uma probabilidade de haver sucesso ou insucesso em termos de imunização, avaliado como a probabilidade de o indivíduo testar positivo para a doença COVID-19, seja qual fosse o teste utilizado.

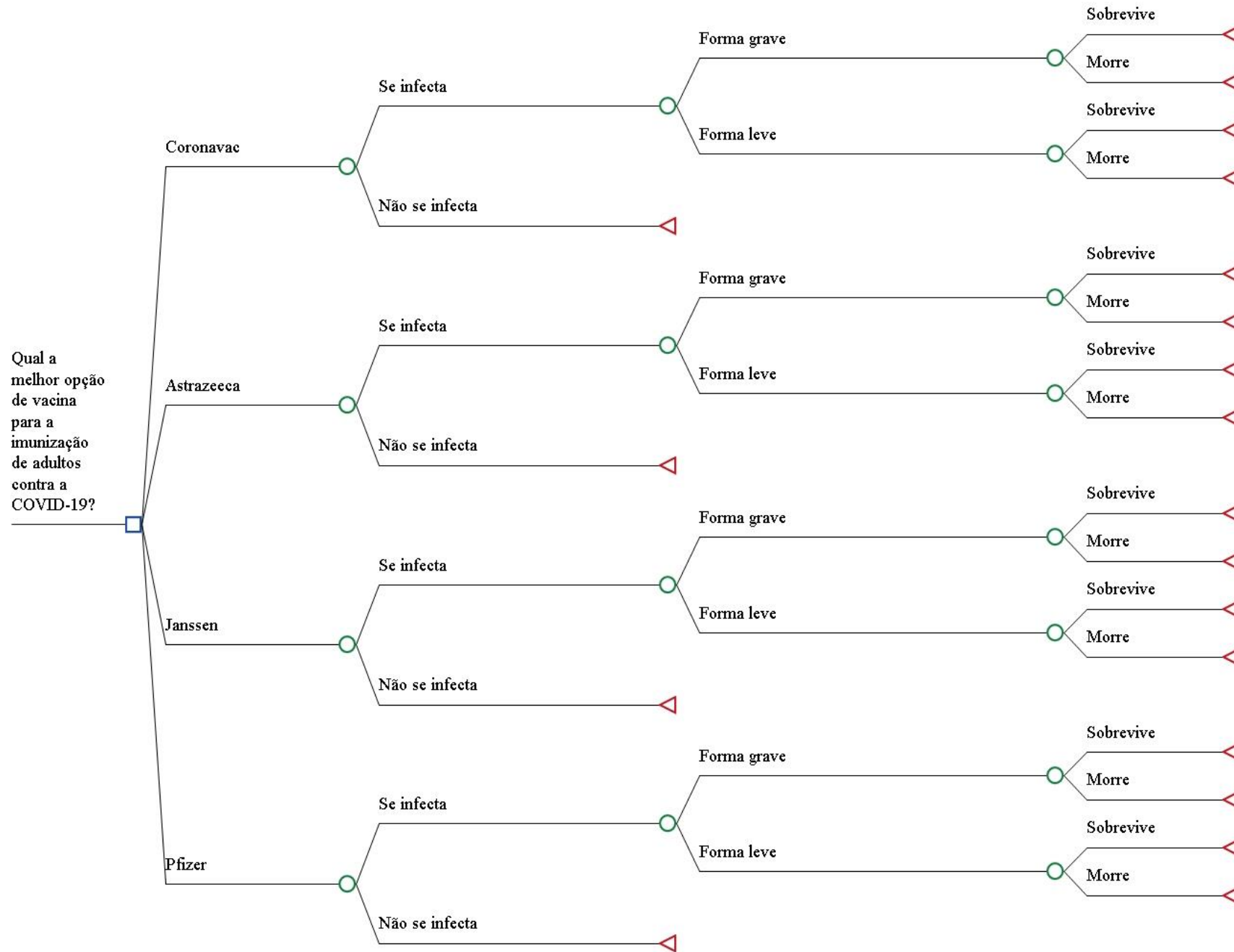


Figura 1. Estrutura do modelo de árvore de decisão para fase de sucesso ou insucesso das 4 vacinas.

3.7 Pressupostos assumidos no modelo

- 1- A eficácia das vacinas considerou apenas os indivíduos que receberam duas doses;
- 2- Indivíduo que testa positivo não sofrerá uma outra infecção por COVID-19 após ter sido curado ou mesmo durante o período de internação hospitalar;
- 3- Foram considerados como sucesso todos os indivíduos que não desenvolveram a doença em um intervalo de tempo de até seis meses após ter recebido a segunda dose da vacina e foram considerados, portanto, imunizados. Os casos positivos para COVID-19 foram considerados como insucesso, e, portanto, desenvolveram a doença;
- 4- Uma vez infectado e testado positivo para COVID-19, o indivíduo pode desenvolver ou a forma leve ou a forma grave da doença;
- 5- Indivíduos com a forma leve da doença são internados em unidades de clínica médica (CM), onde permanecem em quarentena por até 14 dias e receber alta curado, ou morrer devido a doença.
- 6- Os indivíduos com a forma grave da doença, ou são internados em UTI ou evoluem para óbito por COVID-19.
- 7- Os estados de saúde “alta curado” e “morte”, são considerados no modelo como estados absorvedores.
- 8- Será considerado como forma leve da doença os indivíduos que apresentarem o seguinte quadro clínico: Febre (pode estar ausente), fadiga, tosse (seca ou produtiva), anorexia, mialgia, astenia, dor de garganta, congestão nasal ou cefaleia, possível diarreia, náuseas e vômitos. Idosos e imunossuprimidos podem apresentar sintomas atípicos. Outras manifestações clínicas extrapulmonares podem estar associadas à infecção por SARSCoV-2 em sua forma leve, incluindo: - tromboembolismo; - alterações cardíacas (arritmias cardíacas e isquemia miocárdica); - alterações renais (hematúria, proteinúria e insuficiência renal); - alterações gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia); - alterações neurológicas (cefaleia, tontura, encefalopatia, ageusia, anosmia, acidente vascular encefálico); - alterações hepáticas (aumento de transaminases e bilirrubinas); - alterações endócrinas (hiperglicemia e cetoacidose diabética) ou -

alterações dermatológicas (*rash* eritematoso, urticária, vesículas, petéquias, livedo reticular). (BRASIL, 2021)

- 9- Será considerado como forma grave da doença os indivíduos que apresentarem o seguinte quadro clínico: Os que compreendem o quadro clínico leve, considerando também adolescentes ou adultos com febre, sintomas respiratórios e Frequência Respiratória (FR) > 30mpm - movimento respiratório por minuto, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), Saturação \leq 93% em ar ambiente; Criança com tosse, dispneia + cianose central < 90%, SDRA, sinais de pneumonia com sinais de alerta – letargia, convulsões, dificuldade de sucção; SDRA; Sepsis e choque séptico. (BRASIL, 2021).
- 10- Para o DALY (Anos de Vida Ajustados à Incapacidade) associado a forma grave de COVID-19 foi considerado o DALY associado a infecção severa do trato respiratório inferior e para a forma leve, o DALY associado a infecção leve do trato respiratório superior. (GBD, 2019) Os pesos de incapacidade, que representam a magnitude da perda de saúde associada a resultados de saúde específicos, são usados para calcular os anos vividos com incapacidade (YLD) para esses resultados em uma determinada população. Os pesos são medidos em uma escala de 0 a 1, onde 0 equivale a um estado de saúde plena e 1 equivale a morte;
- 11- A mortalidade geral foi estimada considerando a média das probabilidades de morte entre a população na faixa etária dos 18 aos 59 anos segundo a tábua de mortalidade brasileira. (IBGE, 2019)

3.8 Limitações do estudo

Por se tratar de um estudo que teve como propósito desenvolver uma análise de custo-utilidade baseado em dados secundários, portanto, uma modelagem, todas as estimativas imputadas no modelo foram extrapoladas da literatura. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática rápida da literatura, do tipo *rapid review*, e como tal, está sujeita à vieses devido a qualidade das evidências apresentadas.

No que diz respeito a COVID-19, sendo uma doença relativamente nova, ainda não se conhece todas o desenvolvimento, abrindo também vieses para possíveis mudanças no curso desta.

Ao tratarmos os dados de efetividade, foi considerado o primeiro ano de administração das quatro vacinas, em um cenário que ainda não se obtinha o resultado da melhor vacina para cada determinada população, separados por grupos prioritários ou situação de comorbidade, portanto, a estimativa de infecção não excluiu esses grupos, gerando viés por não se conhecer ainda a eficácia de cada vacina de acordo com seleção específica.

Em relação à internação hospitalar por COVID-19, ao considerar a forma leve da doença, por impossibilidade de dados, não foi categorizado entre os pacientes os que tiveram apenas isolamento em casa sem a necessidade de internação, ficando apenas diferenciado entre forma leve e forma grave a internação em CM e UTI.

Como o curso da doença ainda é incerto, porém, baseado nas evidências mais confiáveis e atuais, foram tratados forma leve e grave da doença como infecção do trato respiratório superior e inferior e exame positivado após duas doses da vacina, embora não se saiba o desenvolvimento completo de todo o curso da doença e isso poderia impactar no modelo.

4. AS VACINAS PARA COVID-19 ANALISADAS NO CASO-BASE

4.1 Efetividade das vacinas

De acordo com dados do Instituto Butantan (2021), no Brasil, a variante do vírus ainda dominante em até meados de 2021, foi a gama (P.1 - amazônica), representando, no estado de São Paulo, 89,82% dos casos - seguida pelas P.1.2 (4,22%), alfa (B.1.1.7, britânica) e delta, todas as vacinas têm oferecido proteção contra elas. No entanto, essas conclusões podem ser alteradas a qualquer momento, a depender da publicação de novas pesquisas, e do eventual aparecimento de outras mutações do Sars-CoV-2, assim como a variante ômicron vem ganhando força e tendendo a se tornar dominante.

Considerando os desfechos graves (internação ou óbito) e excluindo os extremos de idade (menores de 20 anos e maiores de 80 anos), a proteção encontrada variou entre 77 e 99% para todas as vacinas e faixas etárias. (FIOCRUZ, 2021)

Os resultados mais confiáveis na população idosa ainda se apresentam por meio da Coronavac e Astrazeneca, principalmente pelo fato destas terem sido as principais vacinas administradas no início da campanha de vacinação, quando essa população foi prioritária. Pfizer e Janssen não foram administradas em quantidades suficientes nessa população e, portanto, inviabilizou a análise no período estudado. (FIOCRUZ, 2021)

Partindo do pressuposto que, devido às condições infecciosas da covid-19, o horizonte temporal desta análise é de 1 (um) ano e a janela imunológica sendo de 7 a 10 dias (BRASIL, 2020), é levado em conta o tempo de ação necessário para imunização de cada vacina, nos estudos recentes, considera-se a efetividade a partir da aplicação da segunda dose, exceto para vacina de dose única, como Janssen, e isso pode ser encontrado nos resultados de cada uma delas, incluindo a limitação de que, para algumas vacinas, ainda não foram identificadas na literatura até então consultada, as estimativas de morte.

4.1.1 Eficácia da CoronaVac/Butantan

No início do ano de 2021, ao iniciar a vacinação com a Coronavac, a eficácia geral apresentada pelo Instituto Butantan para a Coronavac nos testes brasileiros foi de 50,38%, o que podia parecer baixo em primeiro momento, mas que trouxe ótimos resultados quando detalhados. A vacina se mostrou 100% eficaz nos casos moderados e graves e 78% eficaz nos casos leves da covid-19. A aplicação da vacina, quando feita adequadamente em duas doses, tem grande potencial de redução do número de internações pela doença. (BUTANTAN, 2021)

Estudos demonstraram 100% de eficácia na redução dos casos moderados e graves da covid-19 apenas na população do estudo, mas não garante, necessariamente, uma eficácia de 100% em toda a população que receber a vacina. Apesar de não existir a garantia de uma efetividade de 100% da vacina, a eficácia de 100% nos estudos feitos em uma amostra populacional, quanto mais próxima da realidade (número, idade, fatores genéticos e ambientais), maior a tendência em aproximar os resultados dos ensaios clínicos da população como um todo. (ANVISA, 2021)

Pesquisas de outros países que aplicaram esta vacina em massa têm mostrado que a Coronavac protege contra a doença sintomática em percentuais que variam de 65% a 83%. Nos quesitos hospitalização e morte, os resultados do Chile, por exemplo, mostraram proteção de 88% e 90%, respectivamente. (BUTANTAN, 2021)

No Brasil (2021), a partir dos estudos no início da campanha de vacinação, a eficácia contra o vírus no geral, com o esquema vacinal completo com duas doses era:

- 51% na prevenção de casos sintomáticos;
- 100% na prevenção de doença grave;
- 100% na prevenção de hospitalização

Sendo de suma importância destacar os resultados do Projeto S, que vacinou 75% da população de Serrana em São Paulo:

- 80% redução dos casos sintomáticos
- 80% redução das internações
- 95% redução de mortes.

A efetividade consistente para todas as idades entre pessoas com 60 anos ou mais:

- 67.4% na prevenção de doença sintomática
- 83,3% na prevenção de hospitalizações
- 83% na prevenção de morte

E a efetividade contra mortes em idosos (Dados preliminares compilados pelo estudo brasileiro do grupo Vebra covid-19) (Ranzani et al, 2021):

- 86% - 70 a 74 anos
- 87% - 75 a 79 anos

- 49,9% - 80 anos ou mais

Contra a variante Delta:

- Entre 69,5% e 77,7% na prevenção de casos graves

- 69,5% contra o aparecimento de pneumonias decorrentes da doença. (BUTANTAN, 2021)

No primeiro trimestre a Coronavac foi a principal vacina utilizada e tinha intervalo de doses mais curto. O pico de aplicações de primeira dose foi em março, com 11 milhões de doses, e de segunda dose em abril, com 10 milhões de doses. Mais de 40 milhões de indivíduos receberam a primeira dose da vacina CoronaVac. Foi a vacina mais utilizada entre os mais idosos e profissionais prioritários, como os de saúde e segurança, que já estavam em sua maioria com imunização completa em maio de 2021. (FIOCRUZ, 2021)

Dessa forma, pôde-se observar o tempo para seguimento e maior oportunidade para documentar possível perda de efetividade ao longo do tempo. Nesse momento, o público priorizado foi composto de pessoas que eram mais expostas ao risco de contágio ou mais vulneráveis. (BRASIL, 2021)

A análise de efetividade para a população adulta entre 18 e 59 anos, de acordo com Fiocruz (2021), evidenciou uma alta proteção em todas as faixas etárias estudadas. No entanto, a Coronavac apresentou uma maior variação e uma proteção levemente menor contra infecção em relação às outras vacinas. Para os desfechos de óbito e hospitalizações a proteção variou entre 89-95% e 85-91%, respectivamente. Para os eventos de infecção essa proteção oscilou entre 66-72%.

Já na população idosa (60 ou mais anos), para fins de observação por não estar considerado nessa pesquisa, foi possível perceber uma queda importante na efetividade, que se acentua entre os maiores de 80 anos. Neste grupo a proteção contra formas graves está em 64%, distante do limiar de 80% de proteção. Para este desfecho, conforme a faixa etária reduz, nota-se um aumento na efetividade das vacinas. Na faixa entre 70-79 e 60-69 anos a proteção foi de 77% e 81%, respectivamente. Para os eventos de infecção a proteção dos indivíduos entre 60-79 anos foi de 68%. Já nos indivíduos acima de 80 anos a efetividade observada foi de 61%.

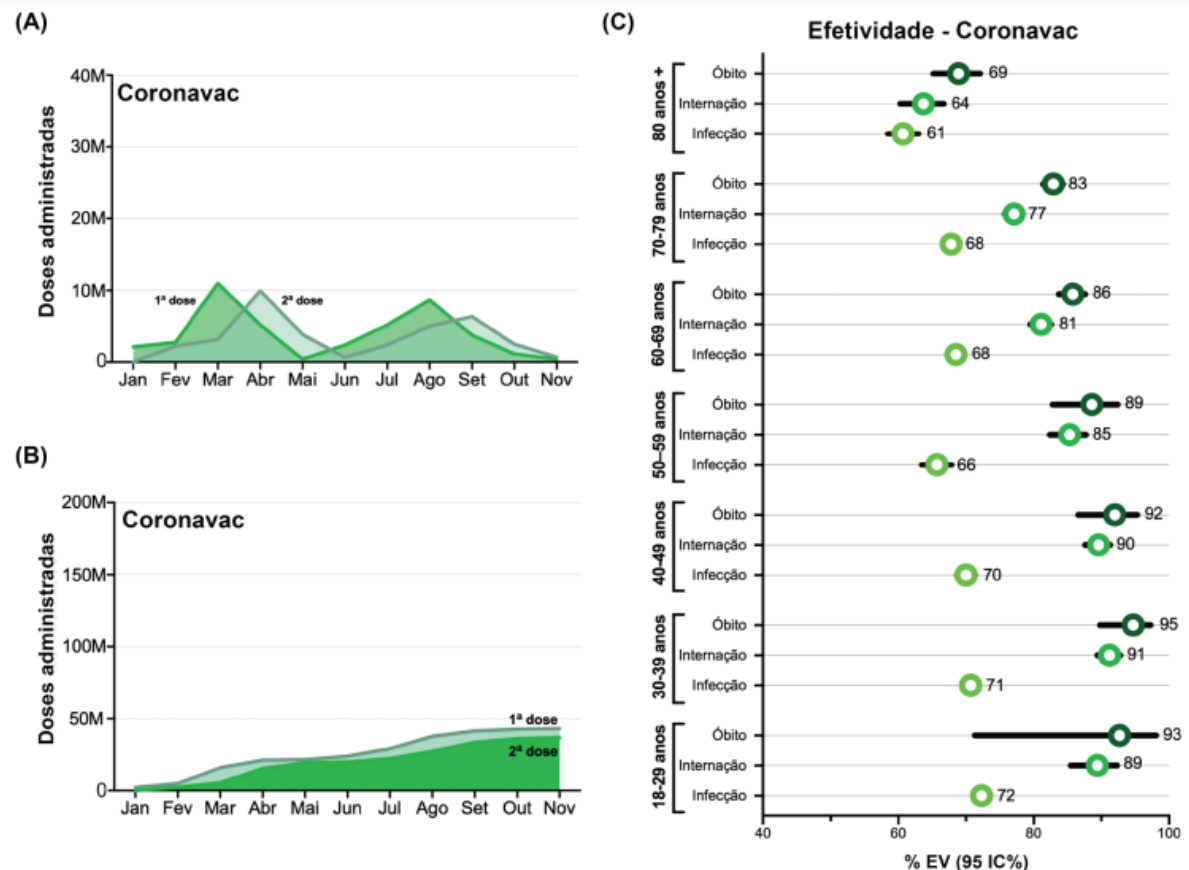


Figura 2. Dados de eficácia da vacina CoronaVac. (FIOCRUZ, 2021)

4.1.2 Eficácia da AstraZeneca/Oxford

A eficácia geral apresentada pela AstraZeneca para a vacina nos testes foi de cerca de 70% (entre 62% e 90%), após a aplicação das duas doses. Sendo assim, apresentou resultado satisfatório (acima dos 50% exigidos pela ANVISA) e tem grande potencial de redução do número de internações pela doença, o que promete reduzir consideravelmente a taxa de ocupação do Sistema Único de Saúde. (ANVISA, 2021)

Com a AstraZeneca, os que completaram a imunização com duas doses apresentaram 70% menos risco de infecção, 86,8% menos risco de internação e 90,2% menos risco de morte. Entre os que tomaram uma dose, foi observado um risco 32,7% menor de infecção, risco de hospitalização caiu pela metade, 53,6% menos risco de admissão em UTI e 49,3% menos risco de morte. (ANVISA, 2021)

Portanto, ao analisar criteriosamente os resultados, porém ainda estudos sem revisão, incluindo-se dados do fabricante, pode-se observar como eficácia geral (Butantan, 2021):

- 76% na prevenção de doença sintomática (após 15 dias ou mais da 2ª dose)
- 74,6% a 86% proteção para a variante alfa;
- 100% prevenção de doença grave;
- 92% prevenção de hospitalizações;

Efetividade/delta (dados fabricante/estudos sem revisão ou publicação)

- 60% a 92% na prevenção de doença sintomática
- 92% na prevenção de hospitalizações
- 69% na prevenção de infecções (após 14 dias da 2ª dose)
- 61% na prevenção de infecções (após 90 dias da 2ª dose)

Casos graves e hospitalizações no Brasil:

- 93,8% para 60 a 79 anos
- 91,3% para mais de 80 anos.

A vacina mais utilizada no país foi a AstraZeneca, com pico de cerca de 20 milhões de primeiras doses ao mês de julho, e com um platô de administração das segundas doses na casa dos 13 milhões de doses de agosto a outubro. Devido a esse padrão de administração, esta vacina atingiu todas as faixas etárias. A vacinação com AstraZeneca alcançou um pouco mais de 60 milhões de indivíduos no Brasil com a 1ª dose e cerca de 50 milhões com 2ª dose.

Os resultados da análise de efetividade para a população adulta até 59 anos mostraram alta proteção contra óbitos (99%), e para os outros desfechos, hospitalizações e infecções essa proteção variou entre 97-99% e 88%-92%, respectivamente.

Na população com 60 ou mais anos, pode-se observar uma queda na efetividade, sendo mais acentuada entre os maiores de 80 anos. Percebe-se que quanto maior a faixa etária menor é a proteção contra todos os desfechos.

No grupo de pessoas entre 60-69 anos a proteção contra infecção foi de 89%, para 70-79 anos caiu para 84%, chegando a 82% nos indivíduos acima de 80 anos. Em relação às hospitalizações, os indivíduos entre 60-69 tiveram uma proteção de 96%, entre 70-79, 90% e para os idosos acima de 80 anos a proteção chegou a 87%.

Quando analisados os óbitos a queda na efetividade também acompanhou o aumento da faixa etária, sendo que os indivíduos acima de 80 anos tiveram uma proteção de 91%, um pouco menor do que as outras faixas entre 70-79 anos (93%) e 60-69 anos (97%).

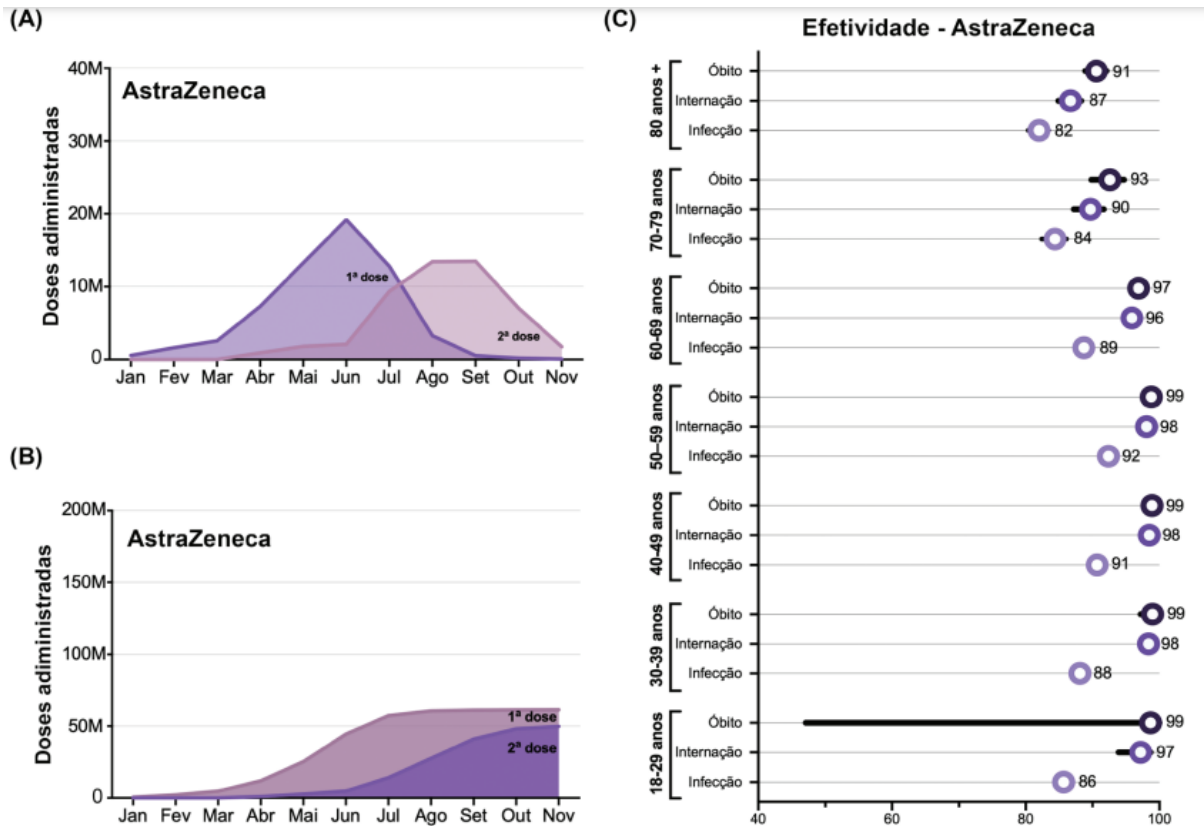


Figura 3. Dados de eficácia da vacina Astrazeneca. (FIOCRUZ, 2021)

4.1.3 Eficácia da Pfizer/BioNTech

A eficácia vacinal geral, em estudos de fase 3, que incluíram 43.548 participantes, avaliando-se covid-19 sintomática confirmada por RT-PCR com início após 7 dias da segunda dose, foi de 95,0% (90,0%–97,9%), tendo sido semelhante nas diferentes faixas etárias. Reanalizando dados desses estudos, a eficácia após duas semanas da primeira dose e antes da segunda dose foi de 92,6% (69,0%-98,3%). De acordo com a bula do imunizante (BionTech, 2021) atualizada para administração em população acima de 12 anos, em uma análise do Estudo 2 realizada em adolescentes de 12 a 15 anos de idade sem evidência de infecção anterior, não houve casos em 1.005 participantes que receberam a vacina e 16 casos de 978 que receberam placebo.

A estimativa pontual de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 75,3, 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção anterior, houve 0 casos em 1119 que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isso também indica que a estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 78,1, 100,0).

Eficácia geral (Butantan, 2021):

- 95% na prevenção de infecções (um estudo ainda sem revisão apontou 84% após 6 meses);

- 91,3% na prevenção de doença sintomática;

- 95,3% a 100% na prevenção de doença grave;

Eficácia contra a delta:

- 92% na redução da carga viral após 14 dias da 2ª dose;

- 90%, 85% e 78% após 30, 60 e 90 dias, respectivamente, da 2ª dose;

- 88% na prevenção de doença sintomática;

- 96% na prevenção de hospitalizações;

Alguns dados do Ministério da Saúde de Israel trouxeram 90% de proteção contra doenças graves e 39% para infecções: (BRASIL, 2021)

Efetividade por faixa etária (14 dias após a 2ª dose):

- 90% entre pessoas de 18 a 35 anos (infecção);

- 77% entre pessoas de 35 a 64 anos (infecção).

A vacina da Pfizer começa a ser administrada de forma consistente em maio, tem pico de aplicação de 20 milhões de doses em agosto, e já cai para 10 milhões de aplicações em setembro. A queda de doses mensais aplicadas continua geometricamente nos meses de outubro e novembro. O pico de aplicação de segunda dose de Pfizer ocorreu em outubro, com cerca de 11 milhões de segundas doses mensais. A Pfizer ultrapassou a CoronaVac no número total de doses administradas no Brasil, tendo um pouco mais de 50 milhões de indivíduos com a 1ª dose desta vacina.

A análise de efetividade para a população adulta até 59 anos que recebeu a vacina da Pfizer mostrou que em todas as faixas etárias estudadas a proteção manteve-se acima de 96%. A proteção contra óbito e internação por Covid-19 neste grupo foi de 99%.

No entanto, com os dados disponíveis na data da obtenção da base de dados, não foi possível calcular com segurança a efetividade para os indivíduos acima de 60 anos em todos os desfechos. Apenas no grupo entre 60-69 anos foi possível calcular a proteção contra internação (98%) e infecção (96%), ligeiramente inferiores às obtidas no grupo mais jovem. Infelizmente não é possível saber, com nossos dados, se a queda da efetividade com a idade seguiria o padrão das demais vacinas, já que poucos indivíduos nessas faixas etárias receberam a vacina da Pfizer.

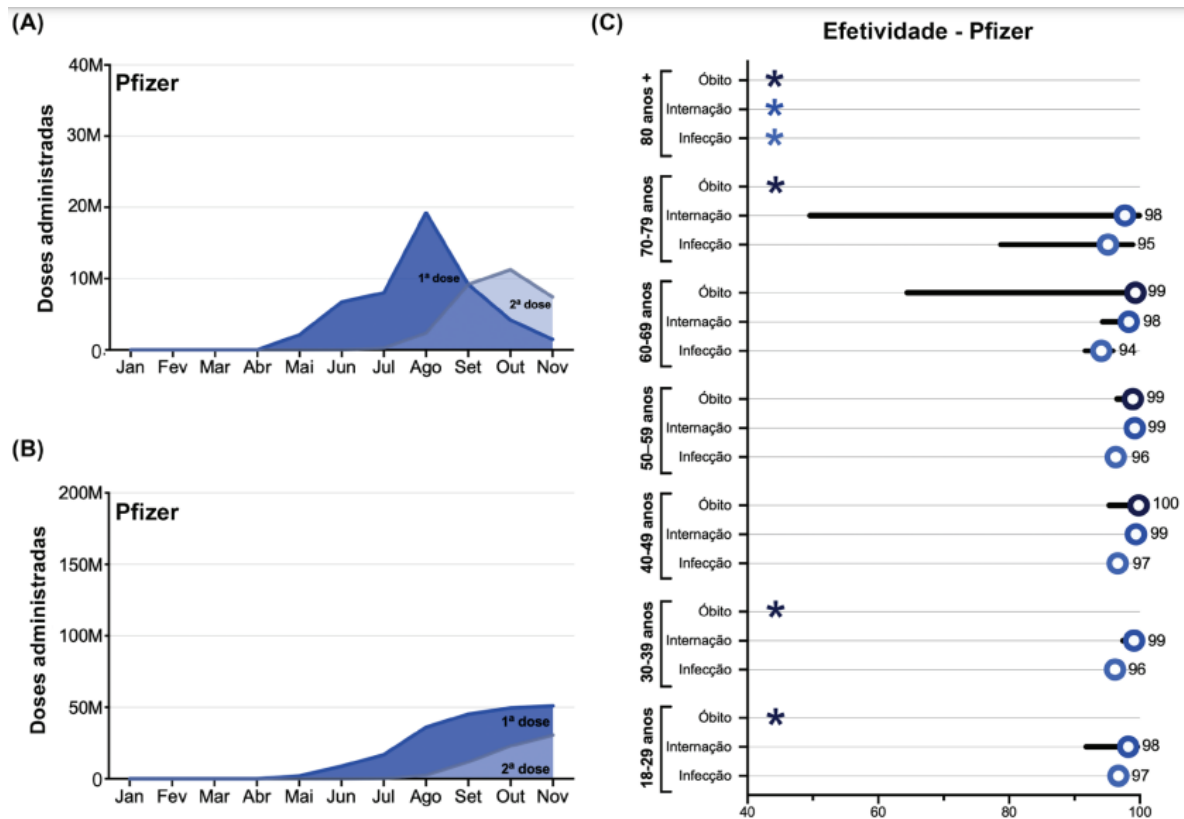


Figura 4. Dados de eficácia da vacina Pfizer. (FIOCRUZ, 2021)

4.1.4 Eficácia da Janssen/Johnson&Johnson

O estudo clínico de fase III incluiu aproximadamente 40.000 indivíduos sem evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2, com idades entre 18-100 anos, e avaliou a eficácia vacinal em prevenir a covid-19 sintomática, moderada a grave/crítica e confirmada laboratorialmente. Dados preliminares indicam que a eficácia global foi de 66,3% (IC95% = 57,2%-72,4%) após ≥ 14 dias da vacinação com dose única, sendo que uma eficácia de $\geq 63\%$ foi observada em diferentes categorias por idade, sexo, raça/etnia e entre aqueles com comorbidades. (BRASIL, 2021)

Ademais, houve variação da eficácia geograficamente, sendo de 64,7% (IC95% = 54,1%-73%) no Brasil - onde 69,4% dos participantes que fizeram sequenciamento genético apresentavam infecção pela linhagem P.2 -, de 52% (IC95% = 30,3 – 73,1%) na África do Sul (onde 94,5% dos casos sequenciados apresentavam a variante 20H/501Y.V2) e de 74,4% nos Estados Unidos (onde 96,4% dos sequenciados possuíam a variante D614G). Não houve identificação das linhagens B.1.1.7 ou P1 no estudo. (BRASIL, 2021)

Em relação à capacidade da vacina em evitar hospitalizações, a eficácia estimada foi de 93,1% (IC95% = 71,1%- 98,4%) \geq 14 dias da vacinação; sendo que após \geq 28 dias, não houve hospitalizações no grupo vacinado (eficácia estimada em 100%, IC95% = 74,3%-100%). A eficácia contra mortalidade global foi de 75% (IC95% 33,4%- 90,6%), não sendo detectada nenhuma morte associada a covid-19 no grupo vacinado (contra 7 no grupo placebo). (BRASIL, 2021)

Além disso, dados preliminares sugerem que possa haver proteção vacinal também contra infecções assintomáticas, pois 0,7% dos que receberam a vacina e que não apresentaram sintomas apresentaram soroconversão para uma proteína não-S versus 2,8% no grupo placebo (eficácia estimada de 74,2%; IC95% = 47,1%-88,6%).

(BRASIL, 2021)

Diante dos expostos, pode-se observar a eficácia geral (Butantan, 2021):

- 67% na prevenção de doença moderada a grave 14 dias após a vacina
- 66% na prevenção de doença moderada após 28 dias
- 77% na prevenção de doença grave/crítica após 14 dias
- 85% na prevenção de doença grave/crítica após 28 dias

Sendo a efetividade no Brasil:

- 66,2% na prevenção de quadros moderados da doença após 14 dias da vacinação
- 68,1% na prevenção de casos graves e críticos após 28 dias da vacinação

Eficácia Delta: A partir de dados de uma pesquisa preliminar apresentada pelo Ministério da Saúde da África do Sul:

- 71% contra hospitalizações
- + de 95% de prevenção de morte

Eficácia por idade: Dados do fabricante informam que, independentemente da idade, 96% dos adultos apresentaram anticorpos neutralizantes.

A vacina da Janssen foi administrada principalmente nos meses de junho (1 milhão), julho (2 milhões) e agosto (1 milhão), coincidindo com um período de grande oferta de AstraZeneca e Pfizer. Por isso foi difícil realizar as análises de subgrupos para esta vacina que se espalhou de forma não sistemática entre todas as faixas etárias.

Do total de 313 milhões de doses de vacinas aplicadas no Brasil, apenas 4 milhões foram de Janssen. Essa foi a vacina que apresentou intervalos de confiança mais alargados na análise e maior variação da efetividade mensurada.

Na análise de efetividade para a população adulta até 59 anos que recebeu a vacina da Janssen foi encontrada proteção contra óbito entre 78 e 94%, contra hospitalização entre 88 e 91% e a proteção contra infecção foi de 68 a 73%.

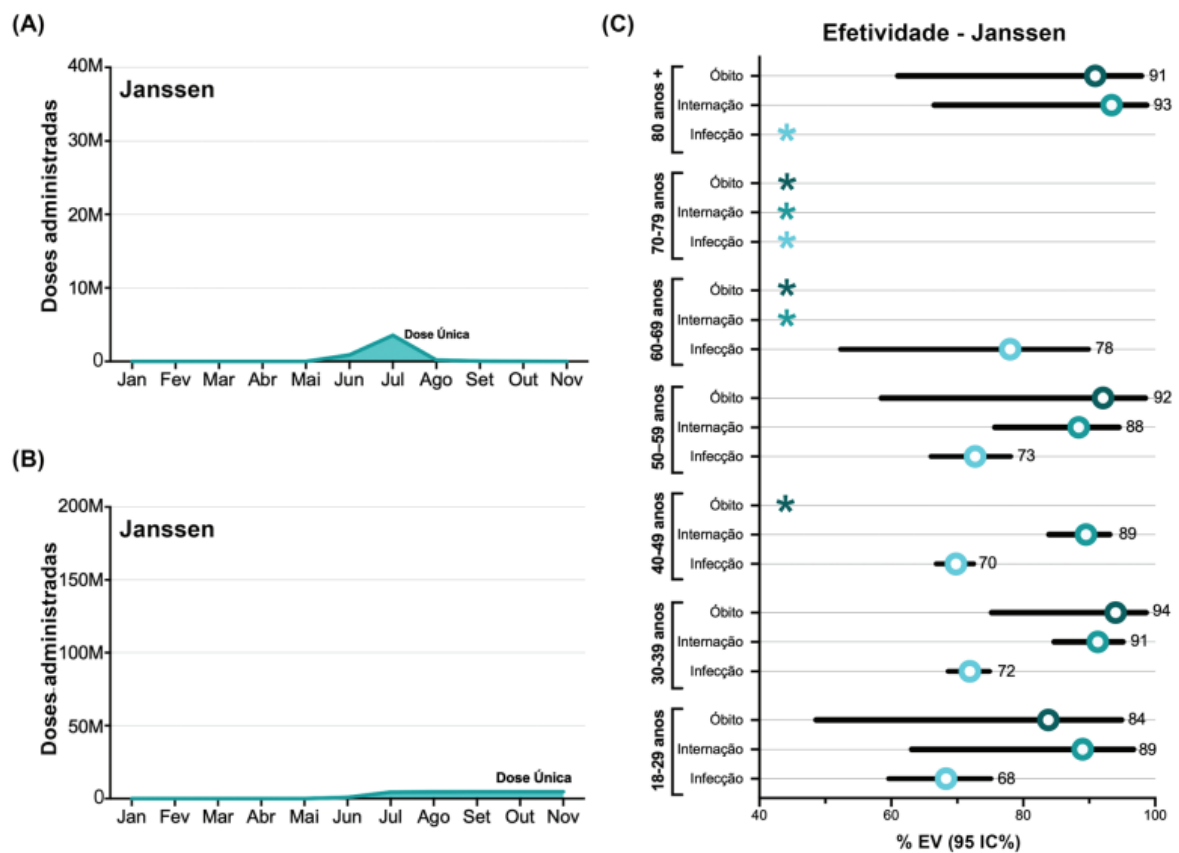


Figura 5. Dados de eficácia da vacina Janssen. (FIOCRUZ, 2021)

4.2 Efetividade das vacinas no caso-base

Em relação aos desfechos analisados por meio das probabilidades de infecção, internação, observou-se que o início da vacinação influenciou positivamente os resultados e eficácia das vacinas.

Cabe destacar que eficácia não é sinônimo de efetividade. Podemos entender por efetividade, o desempenho da tecnologia no cenário ideal de uso, portanto, devidamente controlado, enquanto a efetividade pode ser entendida como o desempenho da tecnologia no cenário real, no mundo real, portanto, sem controle de variáveis que possam interferir no seu desempenho.

No início de 2021, os casos de infecção por COVID-19 voltaram a crescer, precedidos pelo aumento da positividade de testes, formando a segunda e mais mortal ‘onda’ da pandemia no país. Essa terceira fase, de fevereiro a junho de 2021, ficou marcada por uma crise generalizada do sistema de saúde, com a predominância da variante gama, alcançando picos de até 4.000 óbitos por dia e média móvel de sete dias superior a 3.100 óbitos, observando-se uma maior extensão do que seria o ‘colapso do sistema de saúde’. (BARCELLOS & XAVIER, 2022)

A campanha de vacinação contra a covid-19 no Brasil (mundo real), que se iniciou em janeiro de 2021, continha pequena disponibilidade de doses. Já a partir do mês de julho com a expansão, pôde-se perceber uma redução na transmissão – representada pela positividade de testes – e a subsequente redução de casos e de óbitos, o que marcou a quarta fase, de julho a novembro de 2021, com consequente alívio do sistema de saúde. Ao mesmo tempo que a variante delta se tornava predominante, pôde-se verificar a efetividade da vacinação na redução da transmissão e, especialmente, da gravidade dos casos de covid-19, resultando igualmente na queda das taxas de ocupação de leitos de UTI para a covid-19 e óbitos decorrentes da doença. (BARCELLOS & XAVIER, 2022)

A Tabela 1 apresenta a estimativa de efetividade de cada vacina considerando as probabilidades de contrair ou não a COVID-19 e de morte por complicações da doença devido a forma grave, após a segunda dose.

Tabela 1. Probabilidade de contrair COVID-19 associado ao uso de cada vacina.

Desfecho	CoronaVac	Astrazeneca	Pfizer	Janssen	Referência
Não se infecta	69,75%	89,25%	96,5%	70,75%	Fiocruz (2021)
Se infecta	30,25%	10,25%	3,5%	29,25%	Fiocruz (2021)
Forma leve	69,5%	73,43%	90%	85,4%	Fiocruz (2021)
Forma grave	30,5%	26,57%	10%	14,6%	Fiocruz (2021)
Morte	13% (9,31-17,2)	3,3% (2,31-4,29)	1% (0,07-1,3)	9,7% (6,79-12,61)	Mainous (2021)
Morte F Leve	1,87 vezes menor do que na forma grave				Mainous (2021)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

A partir dos resultados de eficácia das vacinas, após o início da vacinação, a efetividade foi estimada calculando-se as probabilidades de não se infectar, de se infectar e desenvolver umas das duas formas da doença COVID-19 e de morte devido a doença, entre os indivíduos que receberam as duas doses da vacina escolhida para a imunização.

A Tabela 2 apresenta a efetividade de cada uma das vacinas.

Tabela 2: Probabilidade de desfechos para cada uma das vacinas.

		Média	Maior	Menor
CORONAVAC	Forma Leve	0,032175	0,03431	0,003003
	Forma Grave	0,031893	0,03453	0,02925
ASTRAZENECA	Forma Leve	0,00786	0,00838	0,00734
	Forma Grave	0,007795	0,00844	0,00715
PFIZER	Forma Leve	0,00357	0,00381	0,00333
	Forma Grave	0,00354	0,00383	0,00325
JANSSEN	Forma Leve	0,0307	0,0327	0,0287
	Forma Grave	0,03045	0,033	0,0279

Fonte: Elaborado pela própria autora. Adaptado de FIOCRUZ (2021).

4.2.1 Cálculo das probabilidades em COVID-19 por cada vacina

Para se chegar a resultados possíveis de serem explanados no modelo estático, bem como seus dados serem explorados no software, firmou-se a busca em evidências na literatura mais atualizadas em relação à eficácia e efetividade das vacinas.

Anteriormente, no Brasil, apesar das vacinas já apresentarem resultados de eficácia, em dezembro de 2021 a Fiocruz (2021), por meio da iniciativa Vigivac, apresentou um boletim atualizado em relação a esses dados, considerando a efetividade por meio da administração de

cada uma das tecnologias avaliadas no próprio país, caracterizada por mundo real, grupos prioritários e PNI.

Considerando a população incluída no estudo, os vacinados com duas doses com uma das quatro vacinas, na faixa etária entre 18 e 59 anos, os parâmetros avaliados para essa análise econômica se configuraram de acordo com as necessidades do modelo, para isso foram feitos cálculos com a finalidade de extrair informação mais confiável possível.

4.2.1.1 Probabilidade de Infecção

A taxa de infecção após duas doses das vacinas apresentou-se como resultados de seus desfechos probabilísticos e, dessa forma, como demonstrado nas figuras 2, 3, 4 e 5 deste trabalho, calculou-se o valor médio da população requerida e suas possíveis variações para menores e maiores valores em 30% por definição dos pesquisadores.

A partir disso, foram instaurados cálculos de probabilidade matemática para os valores apresentados, sendo os resultados tabelados em planilha do *Microsoft Excel* e calculado o desvio padrão de todos os seus valores.

4.2.1.2 Probabilidade de Internação Hospitalar

Considerando as formas leve e grave da doença e baseando-se nas taxas de internação hospitalar em CM e UTI (FIOCRUZ, 2022) como representado em figura 6, após o início da vacinação, retirou-se os valores médios na população requerida no estudo, e seus valores de mínima e máxima variação, sendo todos aplicados à regra proporcional.

Após essa etapa, foi feita a aplicação do cálculo de probabilidade diante dos resultados possíveis de desenvolver acometimento pela COVID-19 em cada vacina.

Os resultados tabelados em planilha Microsoft Excel e calculado o desvio padrão de todos os seus valores.

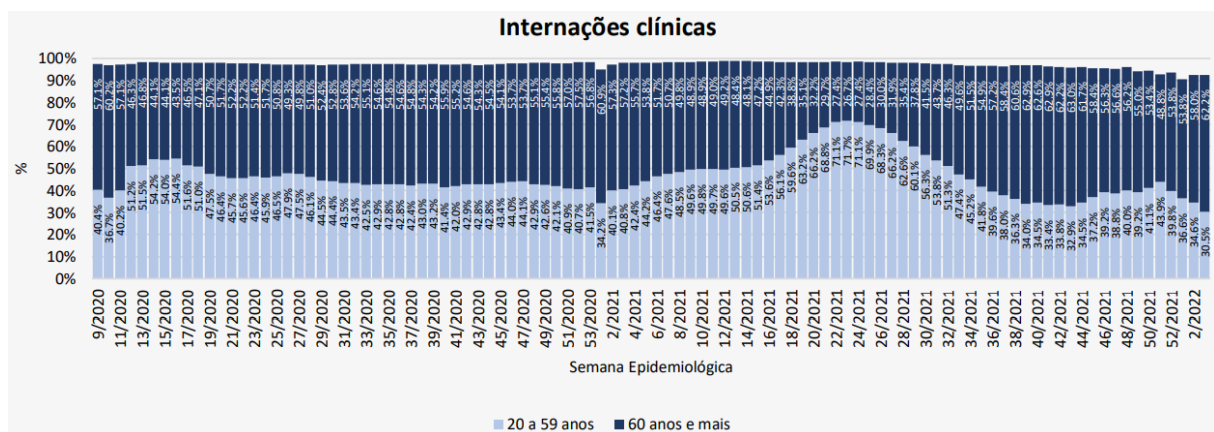


Figura 6. Internações em unidades de clínica médica por COVID-19 no Brasil. Fiocruz, 2022.

4.2.1.3 Probabilidade de Óbito

Os dados referentes a efetividade de cada vacina (FIOCRUZ, 2021) apresentou dados que foram aplicados em cálculos de probabilidade proporcionalmente às informações da tábua de mortalidade IBGE (2021), junto aos dados de mortalidade por COVID-19 (Mainous, 2021) associado ao uso de cada uma das vacinas.

Os resultados tabelados em planilha Microsoft Excel e calculado o desvio padrão de todos os seus valores, para, enfim, serem imputados no *software*.

4.3 Custo das vacinas e demais intervenções

4.3.1 Custo das vacinas

Foram considerados os custos por dose das vacinas em relação ao primeiro acordo feito pelo Governo Federal e o fornecedor laboratório Butantan, no início do ano de 2021, conforme cita Anvisa (2021), demonstrado na tabela 3:

Tabela 3. Custos em reais por dose das vacinas considerando variação de 30%.

	Média	Menor	Maior	Referências
CORONAVAC	52,66	36,862	68,458	Anvisa (2021)
ASTRAZENECA	52,66	36,862	68,458	Anvisa (2021)
PFIZER	19,22	13,454	19,22	Anvisa (2021)
JANSSEN	52,66	36,862	52,66	Anvisa (2021)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

As variações em 30% foram consideradas a fim de abranger possíveis descontos, taxas, outros custos envolvidos e variação do próprio preço, para que as incertezas entorno dessas estimativas fossem exploradas nas análises de sensibilidade.

4.3.2 Custo das internações

O preço das diárias de internações hospitalares foi considerado delimitando dois estados do agravamento do estado de saúde causado pelo SARS-COV-2, sendo eles por forma leve e forma grave da doença, conforme apresentado na Tabela 4:

Tabela 4. Custos em reais (R\$) por diária de internação por COVID-19, considerando variação de 30%.

	Média	Menor	Maior	Referências
FORMA LEVE	844,00	590,80	1097,20	Brasil (2021)
FORMA GRAVE	2200,00	1540,00	2860,00	Brasil (2021)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

As internações por SARS-CoV-2 de forma leve incluem, caracteristicamente, segundo Sigtap (2022), as Clínicas Médicas (CM's) ou Unidades Intermediárias (UI's), incluindo leitos com suporte ventilatório não invasivo, medicamentos e suprimentos especificamente para esse fim. (BRASIL, 2021)

Já, as internações por forma grave, incluem-se os leitos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) com suportes ventilatórios, incluindo invasivo, tecnologias avançadas para o resgate de complicações da doença, entre outros. (AMIB, 2022; PLANISA, 2022; BRASIL, 2021)

As variações em 30% foram consideradas no estudo, a fim de abranger possíveis incertezas relativas a eventuais descontos, taxas, outros custos relacionados e variação do próprio preço, para que fossem também exploradas nas análises de sensibilidade.

4.3.3 Tempo de internação

O tempo médio de internação por COVID-19, segundo Brasil (2021), considerando a mudança das variantes e vacinação da população ainda em curso, diz respeito ao tratamento das complicações de forma leve e grave, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Tempo médio de internação em dias por COVID-19, considerando variação de 30%.

	Média	Menor	Maior	Referências
FORMA LEVE	9	6,3	11,7	Anvisa (2021)
FORMA GRAVE	11,6	8,12	15,08	Anvisa (2021)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

As variações em 30% foram consideradas no estudo, a fim de abranger possíveis mudanças no quadro do paciente, variações entre diferentes hospitais no país, agilidade ou atraso no diagnóstico e tratamento, possíveis transferências, entre outras incertezas, para que fossem exploradas nas análises de sensibilidade.

5. RESULTADOS

Levando em consideração os custos apresentados, bem como as probabilidades de transição do modelo e a efetividade de cada uma das vacinas disponíveis no Brasil para imunização contra a COVID-19, comparando-se Coronavac, Astrazeneca, Pfizer e Janssen, os resultados do modelo analítico proposto para a análise de custo-utilidade, sugerem que a vacina Janssen, é a opção mais custo-efetiva, dominando absolutamente a vacina Pfizer, conforme demonstrado no plano de custo-efetividade.

A vacina da Janssen foi associada a uma redução de 0,14 DALY's (anos de vida ajustados a incapacidade evitados) ao longo do horizonte temporal da análise, o que corresponde a 50 dias ou 1,68 meses de vida com alguma incapacidade em 12 meses ou um ano (figura 7).

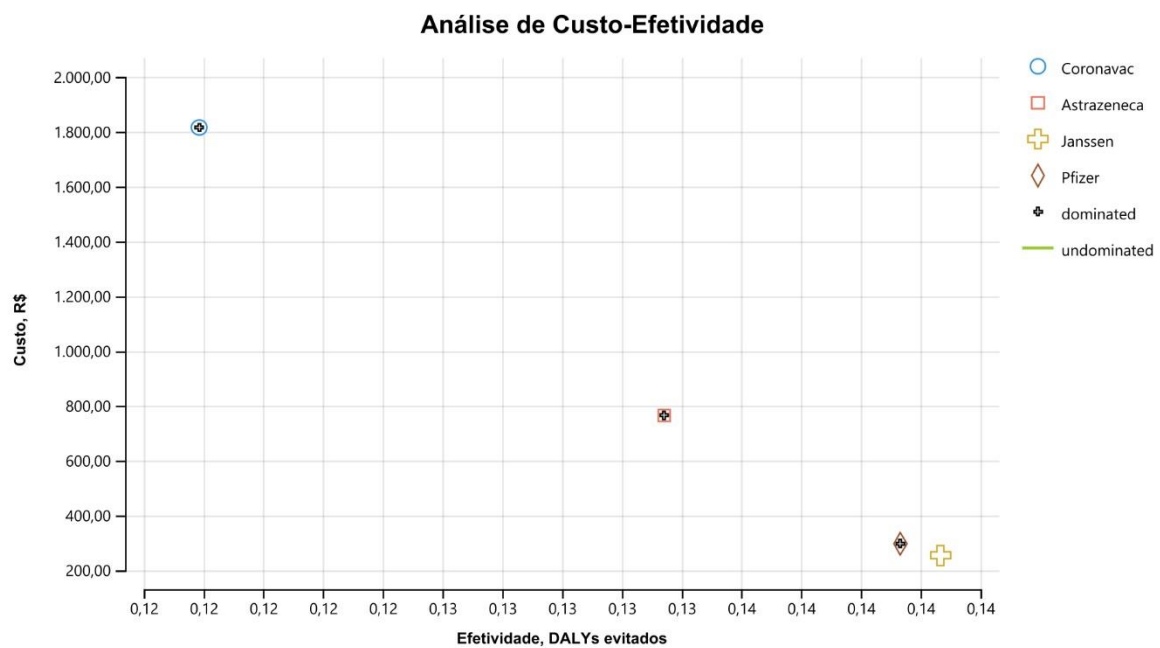


Figura 7. Gráfico da análise de custo-utilidade.

Se considerarmos as duas vacinas que evitam mais DALY's, a administração Pfizer em relação a Janssen resultou em um incremento de custo de R\$ 43,43 e efetividade incremental negativa de 0,001 DALY's evitados.

A estimativa do BLM (Benefício Líquido Monetário) associado a administração da Janssen (R\$ 56.814,30) é superior ao da Pfizer (R\$ 56.231,14), corroborando com o resultado favorável a vacina da Janssen. A Tabela 6 mostra o relatório sumário da análise de custo-utilidade.

Tabela 6. Relatório sumário da análise de custo-utilidade.

Material	Custo	Custo Incremental	Utilidade (DALY)	Efetividade Incremental	RCEI	Benefício Líquido Monetário (BLM)
Janssen	R\$ 253,84	-	0,143	-	-	R\$ 56.814,30
Pfizer	R\$ 297,27	43,433	0,141	-0,001	-32.188,150	R\$ 56.231,14

Fonte: Elaborado pela própria autora.

5.1 Análise de sensibilidade

A robustez do modelo foi avaliada a partir de análises de sensibilidade que possibilitam analisar o quanto as variações dos parâmetros das variáveis podem impactar nos resultados do modelo.

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas (simulações de Monte Carlo) e análises de sensibilidade determinísticas multivariadas (diagrama de Tornado), a fim de analisar os impactos da variação dos parâmetros do modelo sobre os resultados da RCEI. Para essas análises, foi considerado um limiar de disposição de pagar referente a três PIB (Produto Interno Bruto) per-capita em 2021, de aproximadamente R\$40.000,00.

Para as análises de sensibilidade probabilísticas, foram realizadas 10.000 simulações de Monte Carlo. Os parâmetros das variáveis estimados em termos de probabilidades foram variados considerando a distribuição beta. Todos os custos associados a cada um dos cenários no caso-base e aos estados de saúde foram variados considerando as distribuições gama. Para a utilidade foi atribuída a distribuição normal.

Levando em consideração a disposição de pagar de R\$ 40.000,00, as incertezas quanto às estimativas de probabilidade, utilidade e valores imputados no modelo, na comparação entre Pfizer e Janssen, os parâmetros que mais poderiam impactar a RCEI no modelo analítico, mas sem, contudo, modificar os seus resultados, de acordo com o diagrama de Tornado, foram a probabilidade do custo do tratamento da forma leve da COVID-19, seguidos de DALY referente a infecção severa do trato respiratório inferior (Figura 8).

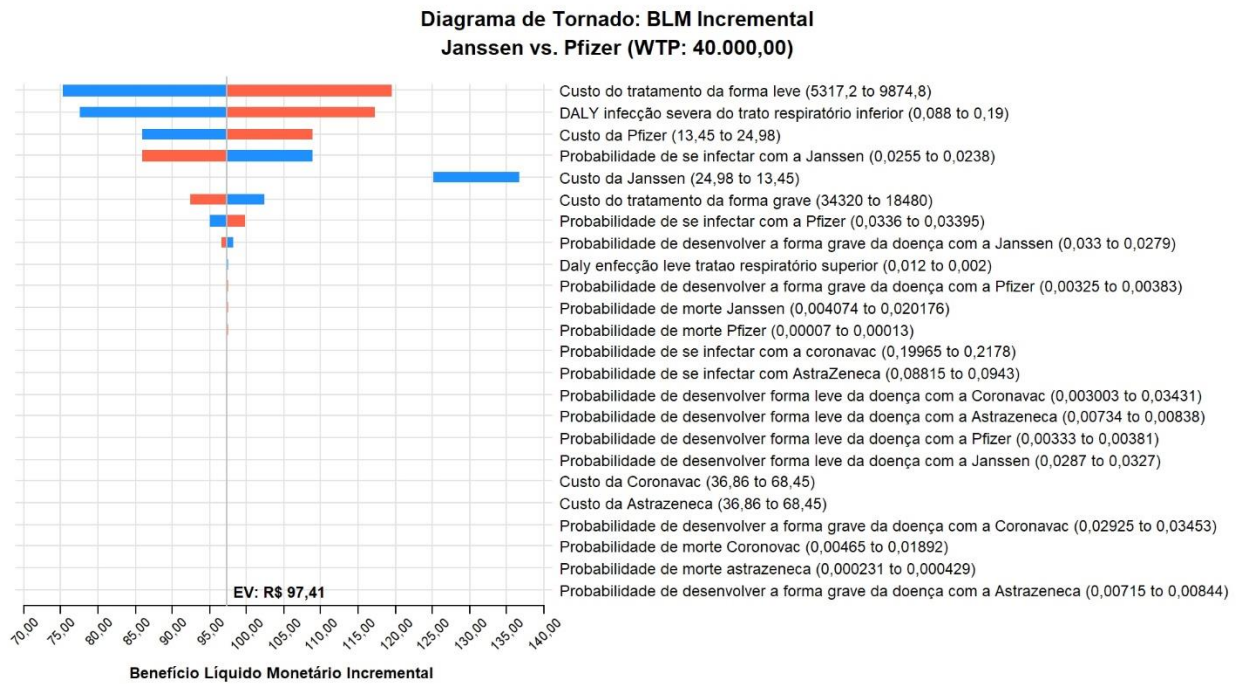


Figura 8. Diagrama de Tornado Janssen vs. Pfizer.

A análise de sensibilidade probabilística, realizada a partir de 10 mil simulações de Monte Carlo, levou em consideração a variabilidade dos parâmetros das variáveis inseridas no modelo e que são apresentados na Tabela 7.

Na figura 9 é apresentado o gráfico de dispersão (*scatterplot*) de custo-efetividade, mostrando a dispersão tanto do custo quanto da utilidade para cada uma das tecnologias avaliadas.

É possível observar no gráfico menor dispersão em relação aos custos no cenário de uso da Janssen, representado no gráfico por cruces amarelas, diferentemente da Coronavac, representada por bolas azuis, que apresentam, por sua vez, maior dispersão, embora a dispersão fosse menor nesse cenário em relação a utilidade.

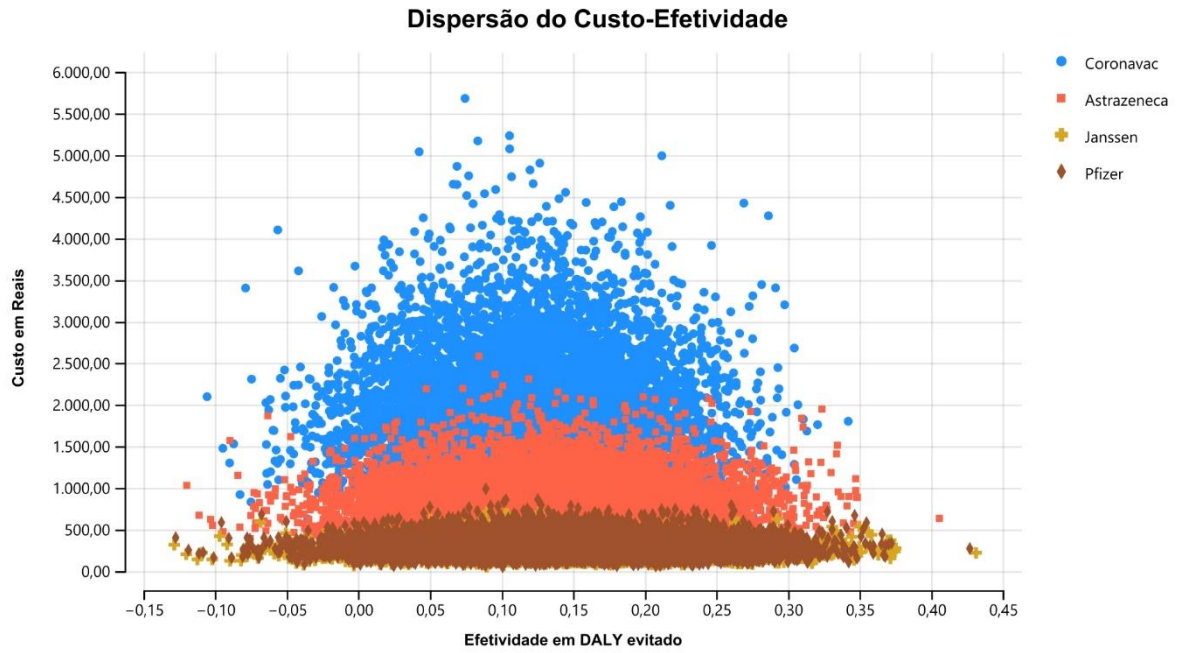


Figura 9. Gráfico de dispersão de custo-utilidade. Resultados de 10.000 simulações de Monte Carlo.

A figura 10 abaixo mostra o gráfico de dispersão (*scatterplot*) do custo-efetividade incremental, na qual a vacina Pfizer, encontra-se na base da comparação, tendo como comprador a vacina Janssen. Os círculos representam as iterações probabilísticas nas quais a estratégia é sub-ótima (inferior), e os verdes, a ótima (superior).

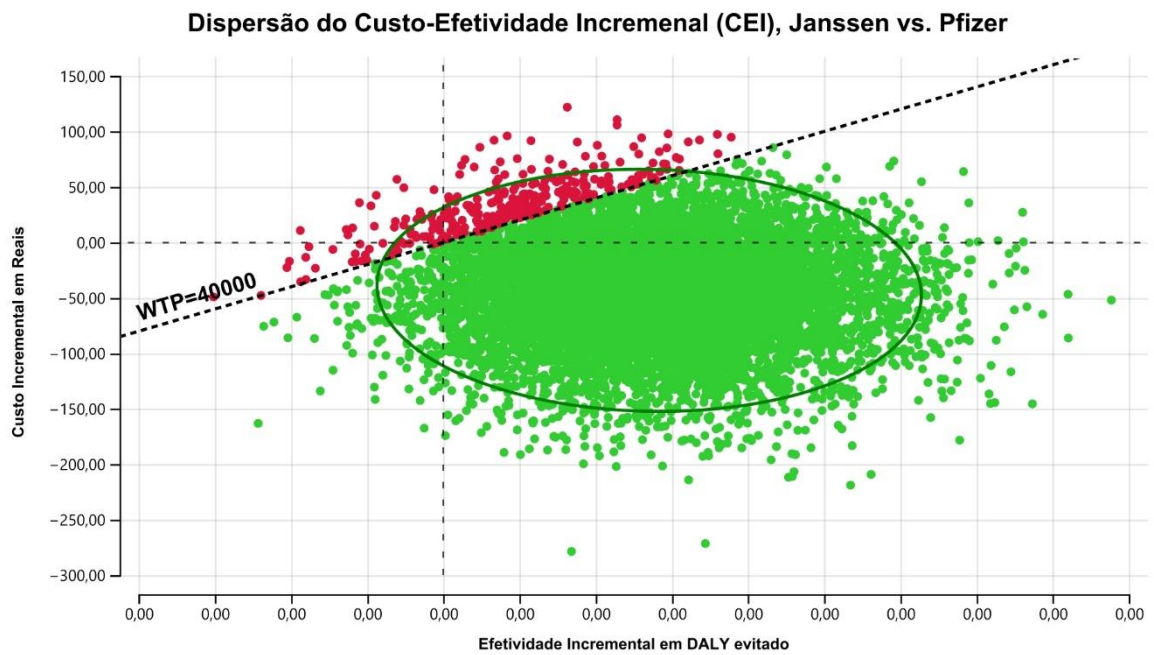


Figura 10. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental.

É possível constatar na tabela 7, que a proporção de iterações que colocam a Janssen em componente superior (componente C1, quadrante IV), foi de 82% em relação à Pfizer. São observadas baixa proporção de iterações que colocam a vacina da Janssen em componente inferior (C6 quadrante II) em relação Pfizer.

Tabela 7. Relatório do custo-efetividade incremental plotado no *scatterplot* da figura 9.

Componente	Quadrante	Inc. Efet.	Inc. Custo	CE-incr	Frequência	Proporção
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	8210	0.821
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<40000.0	1292	0.1292
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>40000.0	201	0.0201
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>40000.0	232	0.0232
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<40000.0	28	0.0028
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	37	0.0037
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	0	0

Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) foi apresentada como uma mais uma tentativa de redução de incertezas para auxiliar no processo de tomada de decisão, resumindo a informação sobre as incertezas na relação custo-efetividade em função da disposição de pagar por benefício adicional, no caso, evitar 1 DALY.

A CEAC, quando aplicado o horizonte temporal de 1 ano, mostra que a probabilidade da Janssen ser custo-efetiva é de 90% para um limiar de disposição de pagar de R\$ 10.000, aumentando ainda mais, quanto maior for a disposição de pagar para se evitar 1 DALY adicional (Figura 11). Portanto, quanto maior a disposição de pagar para se obter esse benefício adicional, maior será a probabilidade da vacina da Janssen ser custo-efetiva no caso-base. Ao considerar o limiar de disposição de pagar adotado no modelo de R\$ 40.000,00 por DALY evitado, a vacina Janssen apresenta 99% de probabilidade de ser custo-efetiva.

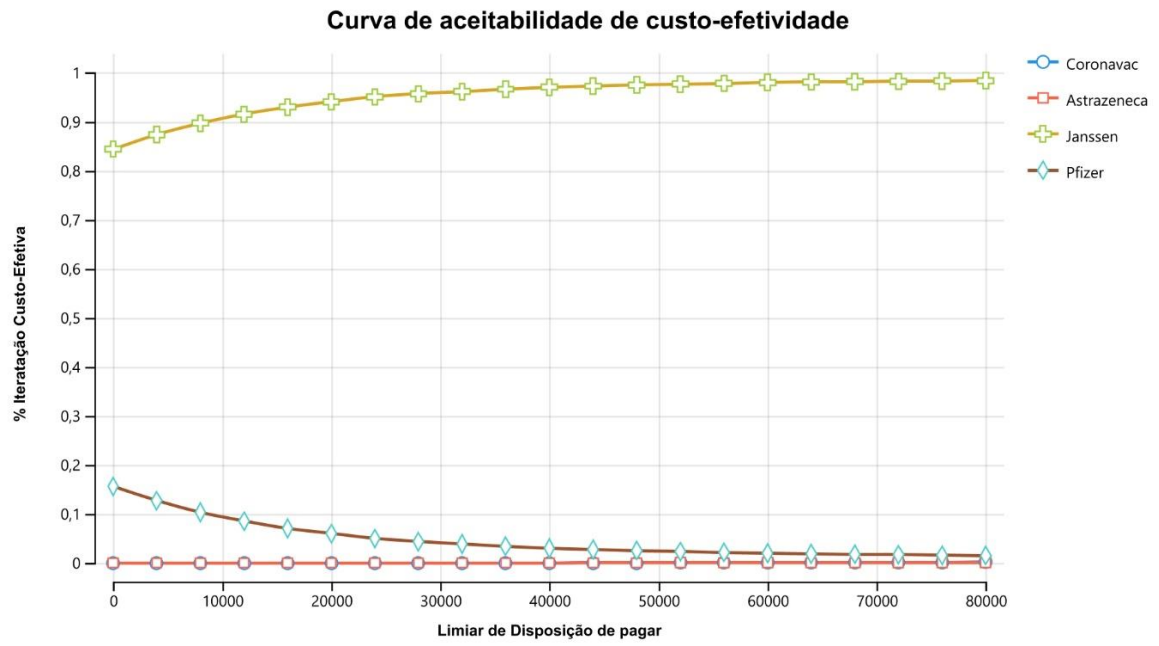


Figura 11. Gráfico de curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

6. DISCUSSÃO

Os resultados desta análise econômica mostraram que a vacina Janssen foi a alternativa mais custo-efetiva em comparação à Pfizer, Astrazeneca e CoronaVac, de acordo com os limites de custo-efetividade empregados, ou seja, a um custo incremental mais baixo, a Janssen oferece mais efetividade que a Pfizer. Isso está de acordo com os últimos resultados em relação a efetividade das vacinas contra COVID-19.

Considerando os custos e a efetividade das intervenções analisadas e o limiar de disposição de pagar, a vacina Janssen foi a alternativa mais custo-efetiva, podendo resultar em um BLM de R\$ 56.814,30.

Devido ao momento pandêmico e o andamento nos estudos de eficácia e efetividade das vacinas, os primeiros resultados foram considerados em relação à campanha de vacinação que teve início em janeiro de 2021 até a data limiar de dezembro de 2021, a fim de agregar parâmetros para essa pesquisa.

Sendo a COVID-19 uma doença emergente e viral, que atravessou fronteiras mundialmente, impulsionou cientistas e pesquisadores para a criação de vacinas (BRASIL, 2021), vários laboratórios instauraram suas tecnologias ao redor do mundo, mas no Brasil, as primeiras, e consideradas nesse estudo de custo-utilidade, foram as quatro que deram início à campanha no PNI. (BRASIL, 2021)

No momento do início da vacinação, segundo Brasil (2022), também houve a flexibilização das medidas de contra a transmissão da COVID-19, como uso de máscaras em ambientes abertos e o isolamento social, por exemplo, salvo nos casos que eram positivados para COVID-19.

Nessa flexibilização, a princípio, enquanto o Brasil começava a respirar sem máscaras, as curvas das taxas de infecção pela doença se elevavam, quando pôde ser observado o surgimento de novas variantes em nosso país. (TIAN, 2022)

Logo após, a fase foi marcada por uma maior homogeneidade na vacinação do Brasil, segundo Brasil (2021), que já avançava para os grupos mais jovens. Com a população coberta pela vacinação de forma menos desigual, os idosos voltaram a ter protagonismo nos casos de maior gravidade, o que ratificou a ideia de que a idade é um fator de risco independente para as formas graves por COVID-19 e, por isso, era necessário que se tomasse medidas clínicas e de vigilância orientadas para este grupo.

As doses de reforço foram instauradas quando verificaram melhora na qualidade das evidências sobre a perda da eficácia gradativa da vacina, primeiramente entre os idosos, relacionado também as questões de imunossenescência, mas de um aspecto global entre toda a população, desencadeado pelo mecanismo de ação das vacinas, ação viral e resposta imune. Logo, as doses de reforço tiveram seu início em 15 de setembro de 2021. (BRASIL, 2022)

Esse foi, com certeza, um fator limitante para essa análise na questão da efetividade, pois são necessários mais estudos de eficácia e efetividade para as variantes, bem como os avanços dos estudos em resposta imune, o que não foram considerados no modelo, tendo em vista o fato de, ao longo do curso, não se ter disponíveis essas informações mais atualizadas.

Diante do cenário atual, algo ainda é preocupante. A transmissão comunitária da variante Ômicron fez crescer o número de casos em níveis impressionantes desde o final de dezembro de 2021, ainda com repercussão em janeiro de 2022. Em que pese o fato de que a vacinação tem impedido que as internações e óbitos subam em igual velocidade aos casos, o aumento súbito de doentes faz crescer, inevitavelmente, a demanda por serviços de saúde. A ocorrência de internações tem sido consistentemente maior entre idosos, quando comparados aos adultos, porém ainda se vê crescer em níveis preocupantes as internações entre crianças. (BRASIL, 2022)

As vacinas certamente foram medidas primordiais para a pausa no colapso do SUS. Embora algumas taxas de ocupação de leitos ainda estejam muito elevadas, é um alento a percepção de que o arrefecimento da grande onda de casos provocada pela Ômicron, sentida em dados epidemiológicos, está começando a se refletir na diminuição da ocupação de leitos de UTI. (BRASIL, 2022)

Com isso, atualmente a capacidade de enfrentamento do SUS frente a COVID-19, se dá primordialmente com a campanha de vacinação, e por meio de divulgação de Notas Técnicas (NT), informando as equipes de saúde, monitorando os leitos por meio das regulações, avançando as pesquisas em direção ao desenvolvimento de todas as questões vinculadas a epidemiologia da doença.

É importante destacar fatores sociais e ambientais como influenciadores nas cadeias de suprimentos das vacinas para o país. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, sabe-se que é estabelecida a produção, envase, transporte e armazenamento das vacinas, entre outros. A vacina Pfizer, por exemplo, demanda de uma tecnologia a mais relacionada a Rede de Frios, o que contribui para dificuldade e maior risco de desperdício de doses.

Esses insumos, como componentes biológicos, frascos e até mesmo seringas e agulhas, são produzidos em diferentes lugares no mundo e estão sujeitos ao risco de desabastecimento em razão do aumento da demanda mundial e da diminuição da capacidade de transporte aéreo, que durante a pandemia ficou afetado pela capacidade total do transporte, bem como a redução de voos, devido as medidas de isolamento social, principalmente afetados por questões político-sociais como a Guerra da Ucrânia. (FIOCRUZ, 2022)

Com a população vacinada, o preço dessas tecnologias começa a se alterar no cenário atual. Até em início do ano de 2022, o governo federal adquiriu doses por preços menores daqueles imputados no modelo, inclusive (Brasil, 2021), porém devido a cadeia de suprimentos possivelmente afetadas por questões sócio-políticas, como a Guerra da Ucrânia, inflação, mão de obra, escassez de insumos de países responsáveis por matérias-primas e até a alta contaminação e possibilidade de recrudescência pandêmica, os preços podem se alterar no curto ou médio prazos.

Nesse sentido, a primeira grande diferença pautada nessa pesquisa é termos hoje parte da população brasileira vacinada contra a Covid-19, o que tem se traduzido em riscos muito baixos de agravamento da doença e hospitalizações entre aqueles que já receberam a dose de reforço, e isso se deve, em parte, aos esforços do Ministério da Saúde no sentido de aumentar o acesso da população aos imunizantes, independentemente dos preços praticados no mercado mundial. Nesse sentido, em que pese os resultados dessa análise econômica, todas as quatro vacinas analisadas no caso-base estão sendo disponibilizadas no SUS e parecem, tendo em vista a situação atual da pandemia, apresentarem excelentes resultados.

A despeito dos excelentes resultados de efetividade das vacinas, de acordo com o Ministério da Saúde, parece haver um risco aumentado entre aqueles indivíduos com o esquema das duas doses (ou uma dose da vacina da Janssen), inicialmente proposto por prevenir adequadamente contra as outras variantes, mas não suficiente para proteger contra a variante Ômicron, ainda que muito menor do que aquele observado entre indivíduos não vacinados. (Brasil, 2022)

Alguns fatores podem impactar ou enviesar os resultados desta análise econômica, como por exemplo, o fato dos estudos avaliarem a efetividade das vacinas em um mundo real, ainda que imaturo, é considerado benefício, porém, fatores como surgimento de novas cepas do vírus, desconhecimento do curso da doença, ausência de maiores evidências, medida de incapacidade avaliada apenas por acometimento infeccioso de vias aéreas inferiores, como respaldava a literatura apenas do momento, não permitiu aprofundar as comparações de estimativas

probabilísticas, aumentando assim, as chances de variações nas análises de sensibilidade em pouco tempo do estudo, podendo configurar possíveis mudanças no cenário de custos dessas vacinas.

Não obstante, o fato de ter sido utilizado como medida de utilidade, os anos de vida ajustados a incapacidade associado a infecções genéricas graves do trato respiratório inferior, portanto, não especificamente relacionada a doença COVID-19, além do fato de não ter sido utilizadas estimativas sobre DALY evitado por cada uma das vacinas, até mesmo pela possível inexistência, uma vez que não foi possível identificar estudos com tais informações, também devem ser considerados como limitações do estudo, capazes de enviesar os resultados da análise.

Os custos associados a cada uma das vacinas, que levou em consideração apenas os custos de aquisição, desconsiderando, portanto, os insumos necessários para a sua administração e conservação, assim como os custos com o tratamento dos pacientes em nível hospitalar, que considerou somente as diárias em unidades de clínica médica ou intermediária e as unidades de terapia intensiva, mas não os custos associados aos procedimentos, como os exames de imagens e o uso de terapia de substituição renal (TSR), as medidas de suporte, como o suporte ventilatório, por exemplo e eventuais medicamentos de alto custo, como os antibióticos e os anticoagulantes injetáveis, podem ter subestimado os custos do tratamento.

7. CONCLUSÃO

Na análise de custo-efetividade, a vacina da Janssen foi associada a uma redução de 0,14 DALY's (anos de vida ajustados a incapacidade evitados) ao longo do horizonte temporal da análise, o que corresponde a 50 dias ou 1,68 meses de vida com alguma incapacidade em 12 meses ou um ano.

Sobre a análise de sensibilidade, ao considerar a administração Pfizer, que ficou em segundo lugar como a opção mais custo-efetiva, em relação a Janssen, foi resultado em um incremento de custo de R\$ 43,43 e efetividade incremental negativa de 0,001 DALY's.

A estimativa do BLM (Benefício Líquido Monetário) associado a administração da Janssen foi de R\$ 56.814,30, sendo superior ao da Pfizer, que foi de R\$ 56.231,14, corroborando com o resultado favorável a vacina da Janssen.

Após as análises, considerando a curva de aceitabilidade de custo-efetividade como uma mais uma tentativa de redução de incertezas concluiu-se que a vacina Janssen se tornou a vacina mais custo-efetiva em 99%, dominando absolutamente a vacina Pfizer, fato este que não deve limitar de forma alguma a continuidade de utilização das demais vacinas, até que estudos mais robustos, incluindo as análises de impacto orçamentário, por exemplo, possam trazer maiores subsídios para a tomada de decisões quanto a melhor ou melhores alternativas de vacinas para compor o sistema nacional de imunização, uma vez que é razoável acreditarmos que a COVID-19 veio para ficar, e que, assim como as gripe sazonal, anualmente será necessário imunizar a população contra ela.

Como a área de conhecimento em Economia da Saúde é ainda muito restrita aos enfermeiros, esse trabalho fortalece esse movimento, afim de trazer mais perto a categoria que domina com propriedade a vacinação, possibilitando identificar e fornecer subsídios em custos para que o grande conhecimento da enfermagem seja um fundamental otimizador de valor frente a tomada de decisões em saúde.

Nesse sentido, essa pesquisa fortalece a linha de pesquisa Saberes e Práticas de Cuidar e Ser Cuidado e a pesquisa institucional Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde no âmbito do SUS junto ao Laboratório de Avaliação Econômica e de Tecnologias do SUS (LAETS), vinculados a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, possibilitando também fornecer subsídios para incremento de seus resultados à possibilidade de tomada de decisão no sistema de saúde.

ANEXO A

Seção/item	Item n°	Recomendação	Relatado na página n°/linha n°
Título e resumo			
Título	1	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	
Resumo	2	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	
Seção/item			
Introdução			
Antecedentes e objetivos	3	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	
Métodos			
População-alvo e subgrupos	4	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	
Contexto e localização	5	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	
Perspectiva do estudo	6	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	
Comparadores	7	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	
Horizonte temporal	8	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	
Taxa de desconto	9	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	
Escolha do desfecho de saúde	10	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	
Mensuração da efetividade	11a	<i>Estimativas baseadas em estudo único:</i> Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	
	11b	<i>Estimativas baseadas em síntese:</i> Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	
Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	12	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	
Estimando recursos e custos	13a	<i>Avaliação econômica baseada em estudo único:</i> Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
	13b	<i>Avaliação econômica baseada em modelo:</i> Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
Moeda, data dos preços e conversão	14	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	
Escolha do modelo	15	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	
Pressupostos	16	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	
Métodos analíticos	17	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	
Seção/item			
Resultados			
Parâmetros do estudo	18	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	
Custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	
Caracterizando a incerteza	20a	<i>Avaliação econômica baseada em estudo único:</i> Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	
	20b	<i>Avaliação econômica baseada em modelo:</i> Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	
Caracterizando a heterogeneidade	21	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	
Discussão			
Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	22	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	
Outro			
Fonte de financiamento	23	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	
Conflito de interesse	24	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations)	

a) CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards

Nota: Para consistência, o formato do roteiro de relato CHEERS é baseado no formato do roteiro de relato CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F. J.; *et al.* **Consenso para o tratamento e profilaxia da influenza (Gripe) no Brasil.** Sociedade brasileira de pediatria, v. 5, n. 1, p. 1-40, 2015.
- ANDERSEN, K. G.; *et al.* **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature medicine, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020.
- ANTENOR, S. **Diferentes tecnologias garantem segurança e eficácia das vacinas contra Covid-19.** [Internet]. Brasília: Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade; 2021. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/233-diferentes-tecnologias-garantemseguranca-e-eficacia-das-vacinas-contrac%80%A6>.
- ANVISA. **Vacina Covid-19 - Janssen (aprovada em 31.03.21).** [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021. [updated 21/05/2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulase-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/vacina-covid19-janssen.pdf/view>
- ANVISA. **Coronovac Butantan - Profissionais de Saúde (aprovada em 17.01.21)** Brasília: Agência nacional de Vigilância Sanitária, 2021. [updated 21/05/2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-usoemergencial/vacinas/coronovac-butantan-profissionais-de-saude.pdf/view>.
- BANTA, D.; ALMEIDA, R. T. **The development of health technology assessment in Brazil.** International journal of technology assessment in health care, v. 25, n. S1, p. 255-259, 2009.
- BEE, G. R.; *et al.* **Vacinas contra COVID-19 disponíveis no Brasil.** Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 1, p. 6246-6263, 2022.
- BARBER, R. M.; *et al.* **Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis.** The Lancet, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde.** Diretriz Metodológica REBRATS. Brasília, 2019. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/Diretriz_Metodologica_Estudos_de_Microcusteio_Aplicados_a_Avaliacoes_Economicas_em_Saude.pdf 2019
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Influenza: histórico da doença.** Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19**. [Internet]. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19 Secovid. 11^a edição. Brasília. Outubro, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contracovid-19.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. **PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19**. [Internet] Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. 12^a ed. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contracovid-19.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19. **Nota Técnica nº 65/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contracovid-19/notas-tecnicas/2021/sei_ms-0024429242-nota-tecnica-65-antecipacao-da-dose-de-reforco.pdf/view. Brasil: Ministério da Saúde; 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19. **Nota Técnica nº 8/2022-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contracovid-19/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-08_2022.pdf/view. Brasil: Ministério da Saúde; 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19. **Nota Técnica nº 11/2022-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-covid19-consolidacao-maiores-12anos.pdf.pdf>. Brasil: Ministério da Saúde; 2022.7.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19. **Nota Técnica no 43/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contracovid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-43-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19. **Nota Técnica no 59/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. [acessado em 01 de mar. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de->

operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-592021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view. Brasil: Ministério da Saúde; 2022.

BUTANTAN, I.; *et al.* **Coronavirus and covid-19-infection**. Preprint at Univ. Oxford. Agosto, 2021. <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf> (2021);

CDC. **Covid-19 Vaccines 2021**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1216-covid-19-vaccines.html>.

CHENG, K. F.; LEUNG, P. V. **What happened in China during the 1918 influenza pandemic?** Int J Infect Dis. 2007 Jul;11(4):360-4.

CHEERS, T. I. **Task Force Report provides examples and further discussion of the 24-item CHEERS Checklist and the CHEERS Statement**. Value in Health the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines – CHEERS: Good Reporting Practices. 2016. Available from: <http://www.ispor.org/TaskForces/EconomicPubGuidelines.asp>

DA FONSECA, E. M.; *et al.* **Vacinas Adquiridas e Aprovadas para Uso no Brasil Contra COVID-19**. Instituto de Estudos para Políticas de Saúde, 2021.

FANG, LI. **Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins**. Annu Rev Virol.v. 3, n. 1, p. 237–261, 2017.

GARCIA L.P.; DUARTE E; **Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil**. Epidemiol. Serv. Saúde,2020; 29(2): e2020222

GORBALENYA, A. E.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S. **The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2**. Nat Microbiol.v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.

HEALTHCARE, T. P. **Descrição do software Treeage Pro Healthcare**. Site Oficial. Disponível em: <https://www.treeage.com/product/treeage-pro-healthcare/>

HU, Z.; *et al.* **Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China**. 2020.

JALAVA, K. **First respiratory transmitted food borne outbreak?**. International journal of hygiene and environmental health, v. 226, p. 113490, 2020.

JARA, A.; *et al.* **Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile**. N Engl J Med 2021 Jul 7; [e-pub].

- KIM, J. Y.; *et al.* **Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea.** Journal of Korean medical science, v. 35, n. 7, 2020.
- LANA, R. M.; *et al.* **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva.** Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. e00019620, 2020.
- LAUE, M; *et al.* **Morphometry of SARS-CoV and SARSCoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures.** Sci Rep. 2021;11(1):3515. doi:10.1038/s41598-021-82852-7
- LIMA, E. J. F.; *et al.* **Vacinas para COVID-19-o estado da arte.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 21, p. 13-19, 2021.
- LI, C.; YANG, Y; REN, L. **Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species.** Infection, Genetics and Evolution, v. 82, p. 104285, 2020.
- LIM, J.; *et al.* **Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR.** Journal of Korean medical science, v. 35, n. 6, p. e79-e79, 2020.
- LIMA, A. S.; *et al.* **Cenário Epidemiológico.** Boletim MicroVita, v. 1, n. 1, 2021.
- LOPES, R. J.; *et al.* **Como os vírus e as pandemias evoluem.** HARLEQUIN, 2020.
- MADIGAN, M. T.; *et al.* Microbiologia de Brock-14^a Edição. Artmed Editora, 2016.
- MAIER, H. J.; BICKERTON, E.; BRITTON, P. **Coronaviruses.** Methods and protocols, 2015.
- MAINOUS, A. G.; ROOKS B. J.; WU, V.; ORLANDO, F.A. **COVID-19 Post-acute Sequelae Among Adults: 12 Month Mortality Risk.** Front. Med. 8:778434, 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.778434
- MURPHY, J. **COVID-19 Treatments and Vaccines: A year in Review.** Int J Immunol Microbiol. 2021;1(1):5-9.
- NETTO, R. G. F.; CORRÊA, J. W. N. **Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (covid-19).** Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins 7 especial-3: 18-25. 2020.
- OLIVEIRA, W. K.; *et al.* **Como o Brasil pode deter a COVID-19.** Epidemiol.Serv. Saúde. 29(2): e2020044, 2020.

- OU, X.; *et al.* **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun.v. 11, n. 1, p. 1–12, 2020.
- PARASKEVIS, D.; *et al.* **Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event.** Infection, Genetics and Evolution, v. 79, p. 104212, 2020.
- PONCE, R.; NOGUEIRA, T. **A gripe.** Revista de Ciência Elementar, v. 9, n. 2, 2021.
- QIN, C.; ZHOU, L.; HU, Z.; *et al.* **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** Clin Infect Dis.v. 2019, p. 4–10, 2020.
- RÁCZ, M. L. **Replicação viral.** Microbiologia. 6 ed, p.631, 2015. São Paulo: Atheneu.
- ROSER, M.; *et al.* **Coronavirus disease (COVID-19)–Statistics and research.** Our World in data, v. 4, 2020.
- SHEREEN, M. A.; *et al.* **COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.** Journal of advanced research, v. 24, p. 91, 2020.
- SONG, Z.; XU, Y.; BAO, L.; *et al.* **From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight.** Viruses. 2019. doi: 10.3390/v11010059.
- STUCCHI, R. S. B.; *et al.* **Vacinação contra Covid-19: Recomendações para Candidatos e Transplantados.** Brazilian Journal of Transplantation, v. 25, n. 1, 2022.
- TANRIOVER, M. D.; *et al.* **Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey.** Lancet. Jul 8; 398:213, 2021. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X
- TIAN, D.; *et al.* **The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant.** Journal of Medical Virology, 2022.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia.** 10oed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- WANG, H.; LI, X.; LI, T.; *et al.* **The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis.p. 1–17. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2020.

WILDE, A. H. D. E.; SNIJDER, E. J.; KIKKERT, M.; HEMERT, M. J. V. **Host Factors in Coronavirus Replication**. *Curr Top Microbiol Immunol*.v. 419, p. 1–42, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Clinical management of Covid-19: interim guidance**. [Internet] 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; *et al.* **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2**. *Science* (New York, N.Y.), v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 2020.

YANG, P.; WANG, X. **COVID-19: a new challenge for human beings**. *Cell Mol Immunol*.v. 17, n. 5, p. 555–557, 2020.

ZHOU, P.; *et al.* **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. *Nature* 579.7798: 270-273. 2020.