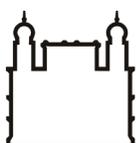


AVALIAÇÃO DIGITAL DA CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NO BRASIL

Informe referente à situação
em Novembro de 2021

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| Introdução | 2 |
| Retrospectiva da Campanha de Vacinação | 2 |
| Análise de Efetividade..... | 3 |
| Coronavac..... | 4 |
| AstraZeneca..... | 5 |
| Pfizer | 6 |
| Janssen..... | 7 |
| Comentários | 8 |
| Informações suplementares..... | 8 |
| Coleta de dados | 8 |
| <i>Linkage</i> | 9 |
| Seleção de Participantes | 10 |
| Análise dos dados | 10 |
| Contexto epidêmico..... | 12 |



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INTRODUÇÃO

A Campanha Nacional de Vacinação iniciou-se em 18 de janeiro de 2021 e tem sido orientada pelo Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 (PNO), que no momento da publicação deste relatório estava em sua 11ª revisão.

As vacinas em uso foram desenvolvidas e aprovadas, inicialmente em caráter de urgência, em resposta à pandemia, em um intervalo de tempo muito mais curto do que o usual. Devido a essa situação peculiar, dados de estudos clínicos de Fase 4 ainda estão sendo produzidos.

Visando apoiar a implantação da política nacional de saúde, a Fundação Oswaldo Cruz tem desenvolvido pesquisas de avaliação da efetividade da campanha de vacinação. Neste relatório apresentamos um desses esforços. Buscou-se avaliar a efetividade das vacinas, isto é a proteção atribuível à vacina em relação aos eventos notificados como consequência do adoecimento por Covid-19 na população acompanhada, de acordo com o método de análise escolhido. Detalhes sobre a metodologia podem ser consultados nas informações suplementares. Foram analisadas infecções sintomáticas, internações hospitalares e óbitos por Covid-19.

No Brasil, é de especial importância entender o perfil de efetividade destas vacinas, tendo em vista a diversidade da população brasileira, os desafios logísticos em garantir qualidade na preservação, distribuição e aplicação das doses. Em particular, é preciso avaliar o impacto de fatores que têm sido apontados como responsáveis por uma menor efetividade, como: idade avançada, se tomou apenas uma dose, e tempo desde a segunda dose.

Neste relatório apresentamos as análises das quatro vacinas administradas no país na população geral no período de janeiro a outubro de 2021, desenvolvidas pelo projeto **Vigivac** da Fiocruz (<https://vigivac.fiocruz.br>). De modo geral, apontamos que todas as vacinas tem demonstrado efetividade em proteger a população brasileira.

Na tabela abaixo estão listadas estas vacinas, em ordem de início de aplicação no país. O nome que será utilizado para se referir a elas neste documento está sinalizado à esquerda da tabela. Essa padronização é necessária uma vez que nas bases de dados e em outras fontes elas podem ser referidas com outros nomes, como nome do fabricante, nome fantasia, etc.

| Vacinas | |
|-------------|--|
| Coronavac | Sinovac Butantan |
| AstraZeneca | ChAdOx1 nCoV-19 Oxford Fiocruz Covishield Serum Institute of India Vaxzevria |
| Pfizer | BioNTech Comirnaty |
| Janssen | Janssen-Cilag Johnson & Johnson Ad26.COV2.S JNJ-78436735 |

Quadro 1 - Nomes das vacinas contra Covid-19 utilizados neste relatório

RETROSPECTIVA DA CAMPANHA DE VACINAÇÃO

A evolução da vacinação no Brasil foi analisada utilizando duas medidas. A primeira refere-se ao número total de doses aplicadas a cada mês (Figura 1A). Este dado é importante para entender os diferentes contextos epidemiológicos e vacinais em que cada um dos indivíduos da coorte passa a integrar a análise, informando sobre os diferentes riscos de base.

A figura 1B mostra o número total acumulado de pessoas que tomaram a primeira e a segunda dose da vacina até o dia 22 de novembro. Essa informação de contexto é importante pois aponta o aumento da imunidade de massa, que confere proteção coletiva contra os desfechos estudados.

Os dados retrospectivos da vacinação para cada vacina serão apresentados nos tópicos específicos.

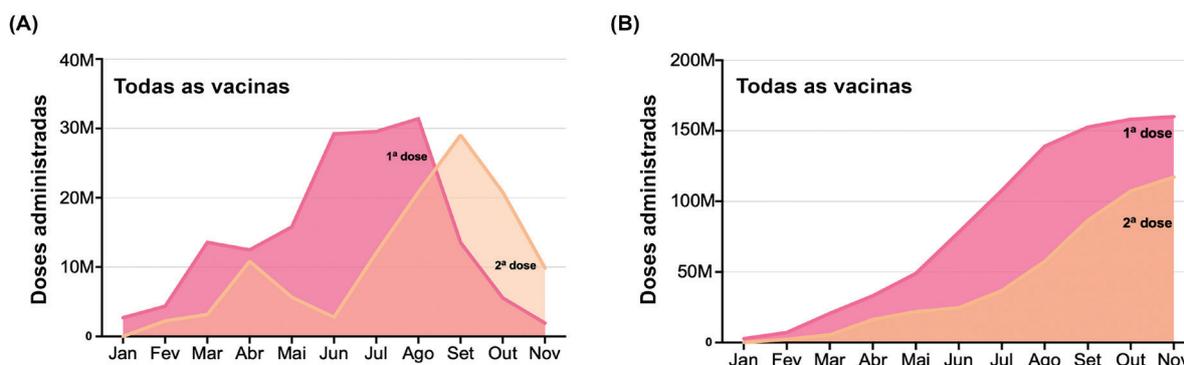


Figura 1. Retrospectiva da vacinação contra Covid-19 no Brasil. (A) Quantidade total de vacinas administradas por mês no Brasil. (B) Valor acumulado de vacinas administradas no Brasil

ANÁLISE DE EFETIVIDADE

Os dados de efetividade vacinal (EV) e o intervalo de confiança (IC) serão apresentados em percentual e para cada vacina utilizada na campanha de vacinação até o momento no Brasil (AstraZeneca, Coronavac, Pfizer e Janssen). Em cada quadro a medida de efetividade aparece estratificada nas faixas etárias: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, e mais de 80 anos.

Para todas essas faixas etárias estão apresentadas as efetividades para cada um dos desfechos relacionados a Covid-19 estudados, quais sejam, em ordem decrescente de gravidade: óbito, internação/hospitalização e infecção. A efetividade é apresentada na linha com um círculo, correspondendo ao valor medido com uma significância estatística de 95%, e a linha mais escura é o intervalo de confiança. Nessa análise, foram excluídos da representação gráfica valores nos quais o intervalo de confiança inferior estava abaixo de 40%. A metodologia e contexto epidemiológico deste estudo estão detalhados nas **Informações suplementares**.

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 83 e 99% para todas as vacinas e faixas etárias. Em relação à população menor de 20 anos a amostra ainda é relativamente pequena, assim como o tempo de seguimento. O evento óbito é raríssimo nessa idade e por isso não pode ser analisado. A proteção contra formas graves da doença, *i.e.*, internação, foi de 97% com AstraZeneca, 89% com Coronavac e 98% com Pfizer.

Analisando separadamente os resultados de efetividade na população mais idosa (70-79 anos e maiores de 80 anos), temos, neste momento, resultados confiáveis apenas para duas vacinas, a AstraZeneca e Coronavac. Isso ocorre 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. Nestes grupos observou-se uma menor efetividade quando comparado com as demais faixas etárias para a mesma vacina. A redução foi de 7% quando comparados os maiores de 80 anos frente aos com menos de 60 anos, tanto para AstraZeneca quanto para Coronavac. Segue abaixo a descrição mais detalhada dos resultados encontrados para as 4 vacinas analisadas neste estudo.

CORONAVAC

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 (Fig. 2A). Mais de 40 milhões de indivíduos receberam a primeira dose da vacina Coronavac (Fig. 2B).

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 deste ano. Houve assim mais tempo de seguimento e maior oportunidade para documentar perda de efetividade ao longo do tempo. Deve-se considerar que esse público priorizado é composto de pessoas que são mais expostas ao risco de contágio (profissionais de saúde) ou mais vulneráveis (idosos).

A análise de efetividade para a população adulta entre 18 e 59 anos evidenciou uma alta proteção em todas as faixas etárias estudadas (Figura 2C). 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%.

Na população idosa (60 ou mais anos) observou-se 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%.

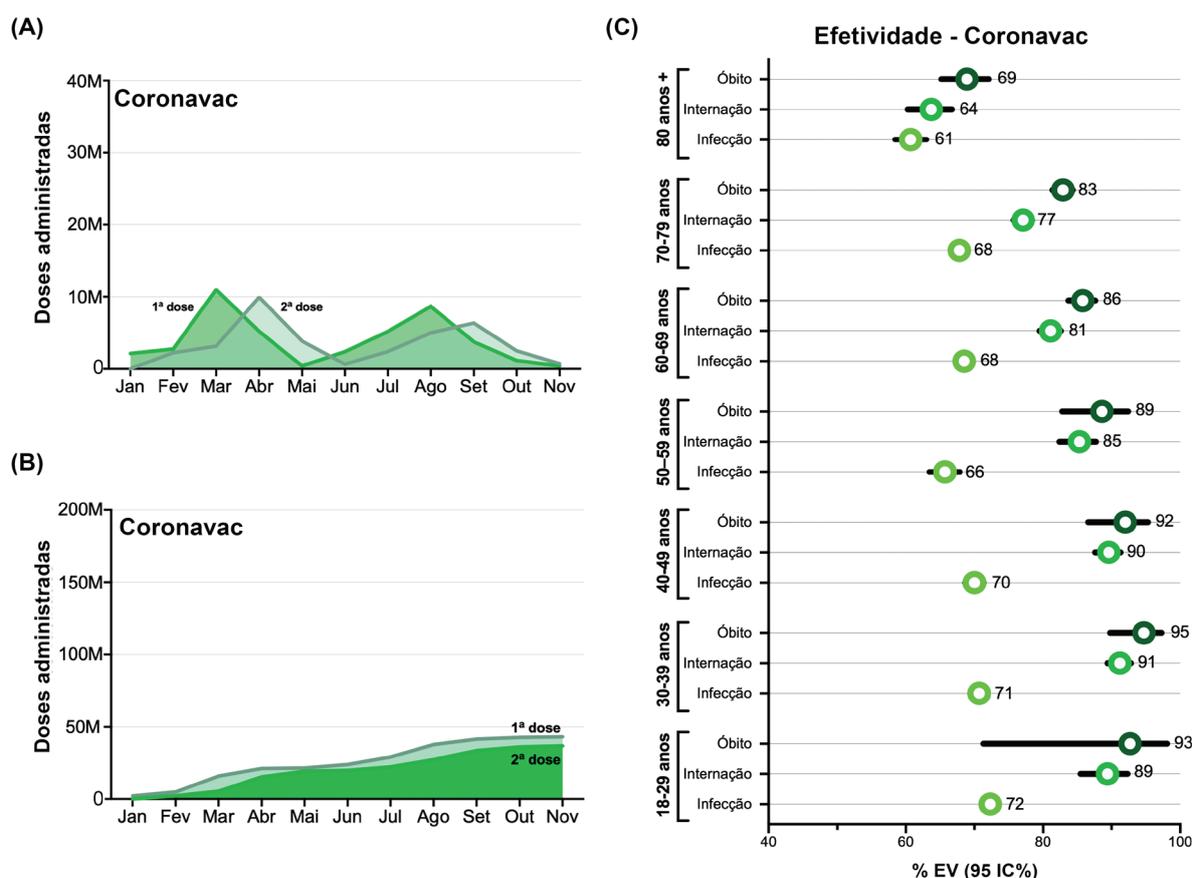


Figura 2. Análise da efetividade da Coronavac. (A) Quantidade total da vacina Coronavac administrada por mês. (B) Valor acumulado da vacina Coronavac administrada no Brasil. (C) Efetividade da vacina Coronavac estratificado por faixas etárias e desfecho.

ASTRAZENECA

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 (Fig. 3A). 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 (Figura 3B).

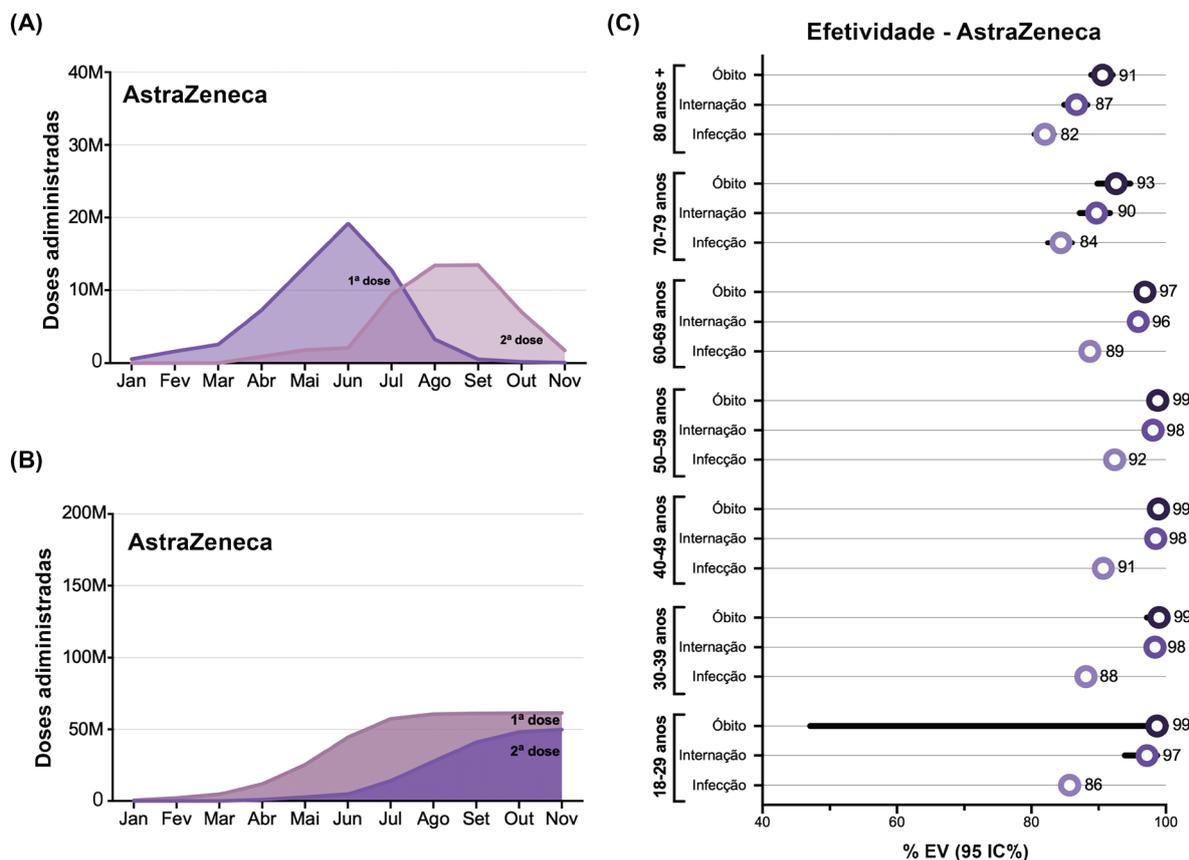


Figura 3. Análise da efetividade da AstraZeneca. (A) Quantidade total da vacina AstraZeneca administrada por mês. (B) Valor acumulado da vacina AstraZeneca administrada no Brasil. (C) Efetividade da vacina AstraZeneca estratificado por faixas etárias e desfecho.

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 (Figura 3C).

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 analisamos 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%).

PFIZER

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 (Figura 4A). 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 (Figura 4B).

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% (Figura 4C). 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.

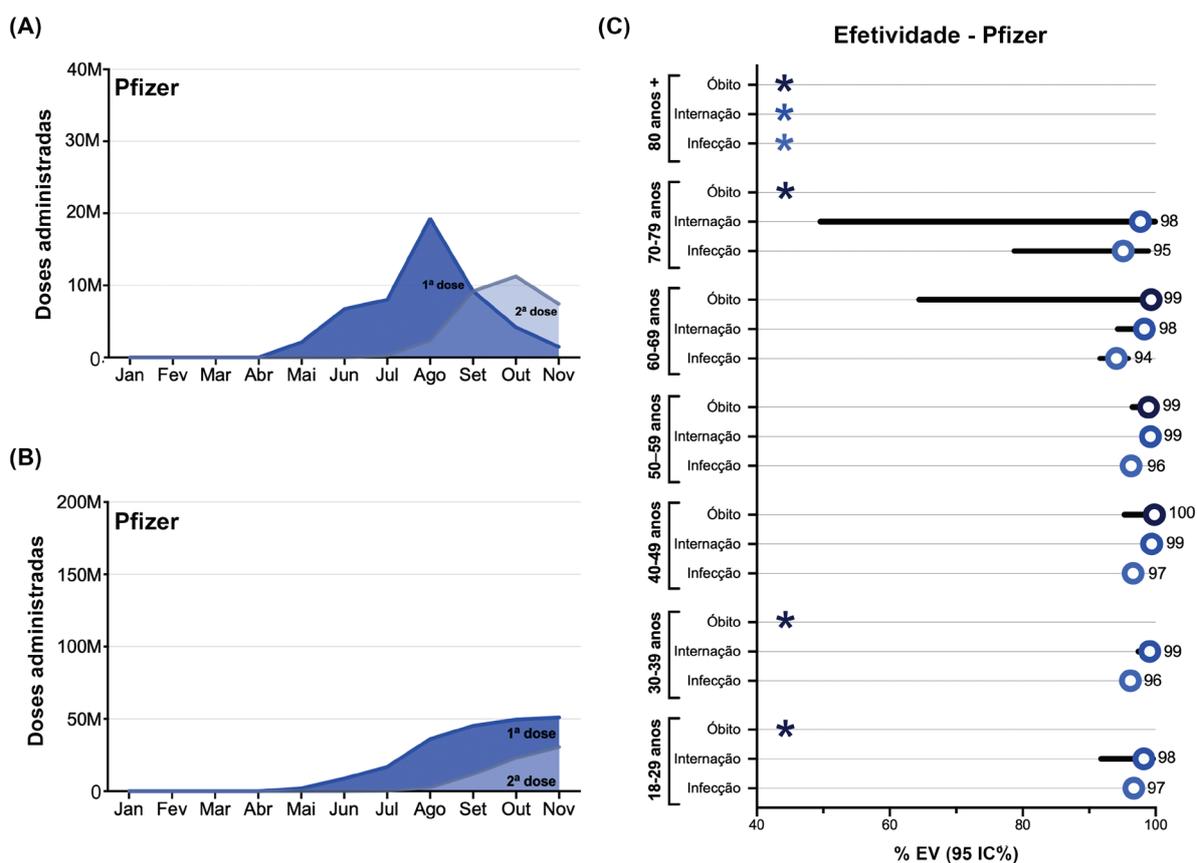


Figura 4. Análise da efetividade da Pfizer. (A) Quantidade total da vacina Pfizer administrada por mês. (B) Valor acumulado da vacina Pfizer administrada no Brasil. (C) Efetividade da vacina Pfizer estratificado por faixas etárias e desfecho.

JANSSEN

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 (Figura 5A). 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 (Figura 5B). 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 5C).

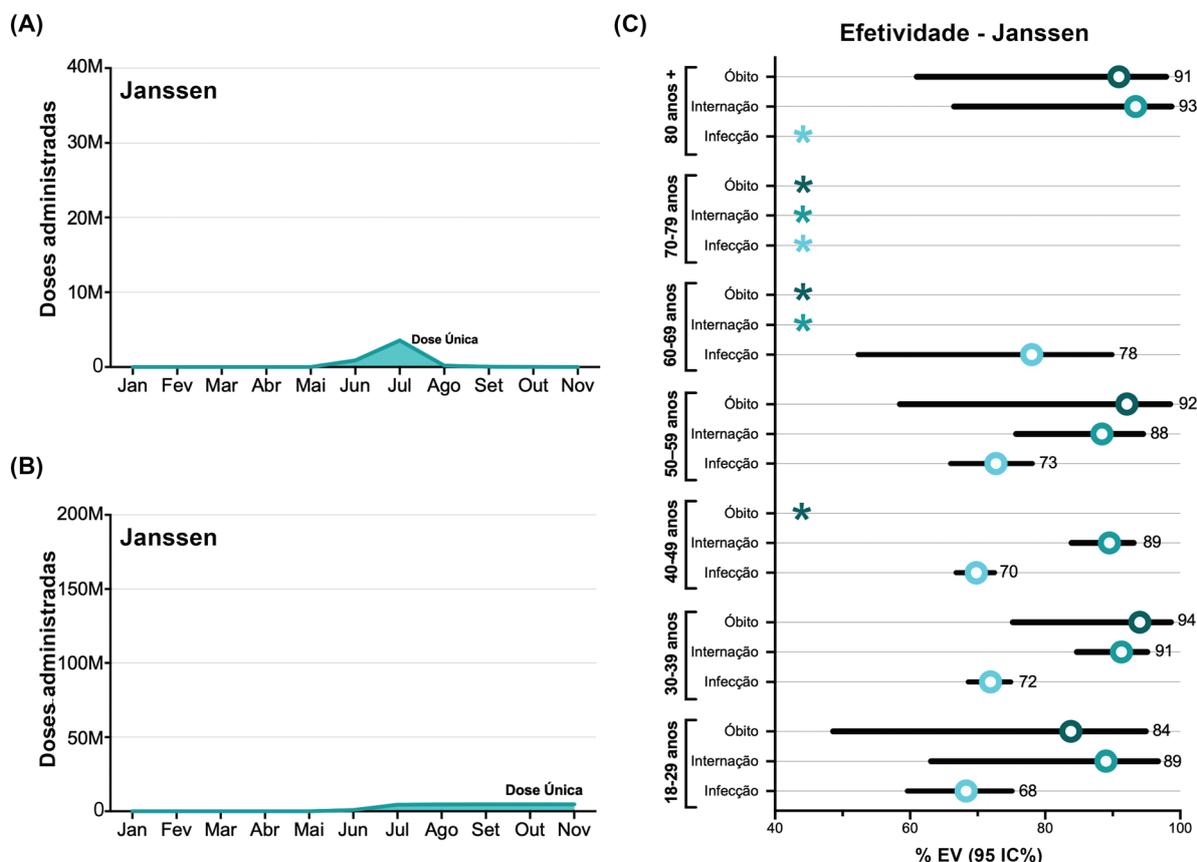


Figura 5. Análise da efetividade da Janssen. (A) Quantidade total da vacina Janssen administrada por mês. (B) Valor acumulado da vacina Janssen administrada no Brasil. (C) Efetividade da vacina Janssen estratificado por faixas etárias e desfecho.

Para a população idosa, com 60 anos ou mais, foi possível calcular a efetividade com segurança apenas para a população com 80 anos ou mais, respeitado o limite inferior do intervalo de confiança até 40%. Nessa população foi encontrada uma proteção contra óbito de 91% e contra hospitalização de 93%.

COMENTÁRIOS

Os resultados apontam que todas as vacinas estão conferindo grande redução do risco de infecção, internações e óbito por Covid-19 para a população brasileira. Para a população abaixo de 60 anos, todas as vacinas analisadas apresentaram proteção acima de 85% contra risco de hospitalização e acima de 89% para risco de óbito por Covid-19.

O estudo apresenta limitações inerentes a estudos com dados do mundo real no contexto epidêmico da Pandemia Covid-19 no Brasil. Os grupos de comparação são previamente balanceados e não são randomizados, por isso a exposição ao fator de proteção (vacinação) e ao risco de contágio são variáveis controladas. As vacinas foram aplicadas em ritmos diferentes, na medida da sua disponibilização pela Campanha de Vacinação, e isso acarretou que os diversos grupos prioritários e faixas etárias recebessem vacinas diferentes ao longo do tempo.

O risco de contágio variou ao longo do tempo no ano de 2021, sendo mais intenso no primeiro semestre do ano, quando a população mais idosa foi priorizada. Além disso, o tempo de seguimento do grupo mais idoso também é maior. Assim, se há perda do efeito protetor ao longo do tempo, ele aparecerá de forma mais destacada neste grupo. É importante ressaltar que a Pfizer além de ter sido administrada na população mais jovem, a segunda dose desta vacina foi administrada em um momento epidêmico mais favorável, com menor circulação do vírus, conforme apresentamos nas informações suplementares.

Os resultados concordam com a análise realizada em agosto deste ano, quando apontamos uma redução da efetividade nos idosos, mais acentuada para Coronavac. Isso pode ser explicado por diversos fatores, mas principalmente pelo maior tempo de seguimento, maior tempo desde a última vacinação e pela maior vulnerabilidade deste grupo. Dessa forma, ao contrário da Pfizer, a Coronavac tem a sua efetividade prejudicada pelo momento e perfil da população vacinada.

Finalmente, permanece a observação da efetividade da vacinação contra Covid-19 no país com todas as vacinas utilizadas. Os resultados sugerem que pode ser útil a aplicação da dose de reforço, especialmente para o grupo acima de 60 anos.

INFORMAÇÕES SUPLEMENTARES

COLETA DE DADOS

Os bancos de dados utilizados foram da **Campanha Nacional de Vacinação contra Covid-19** (Vacinação Covid-19); **Notificações de Síndromes Gripais** (e-SUS Notifica) e **Notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave** (SRAG 2020 e 2021; SIVEP-Gripe). Estes bancos de dados e seus dicionários estão disponíveis no sítio eletrônico de dados abertos do Departamento de Informática do SUS (DATASUS): <https://opendatasus.saude.gov.br>.

Os bancos de dados foram disponibilizados pelo DATASUS à Fiocruz com as mesmas variáveis da base pública com a inclusão de uma chave criptografada indicando quando mais de um evento se referir à mesma pessoa. Não foram utilizadas informações pessoais relacionadas a identificação como: nome completo, nome da mãe ou pai, número de documentos como Cartão SUS, CPF, ou identidade, endereço, telefone.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (CONEP/CNS), sob o protocolo CAAE 50199321.9.0000.0040, tendo como instituição proponente o Instituto Gonçalo Moniz / Fiocruz Bahia, e como pesquisador principal Manoel Barral-Netto.

O acesso aos dados foi realizado mediante acordo de confidencialidade com os gestores da informação na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde: o Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis (e-SUS Notifica) e o Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (SIVEP-Gripe e Vacinação Covid-19)

LINKAGE

O diagrama abaixo (Figura S1) mostra um exemplo de estratégia de ligação de registros para produzir um *Dataset* para análise, convertendo os registros do formato *long*, isto é, por evento, para *wide*, por pessoa, possibilitando a análise da efetividade vacinal por indivíduo.

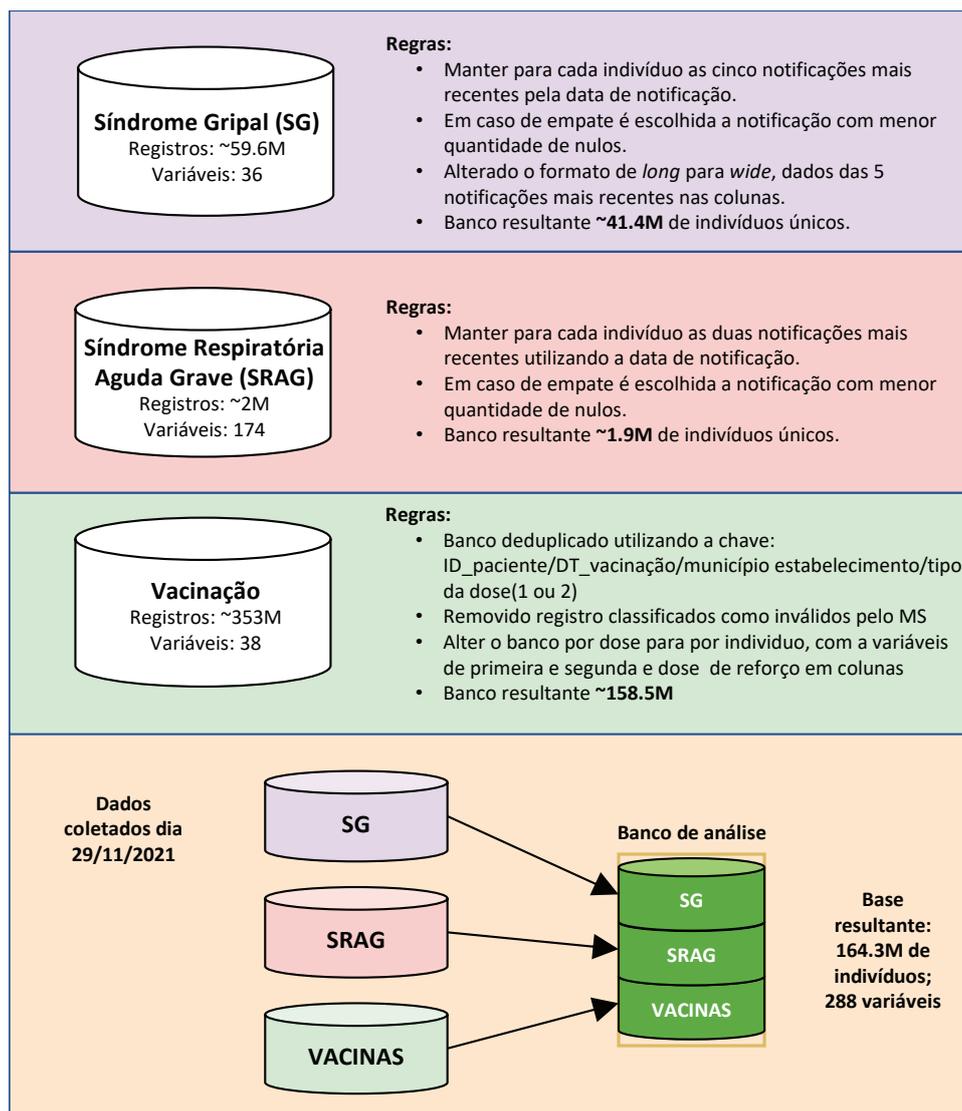


Figura S1. Detalhamento e linkage dos dados

O pré-processamento e linkage dos dados foi realizado no Datacenter da Fiocruz no Rio de Janeiro, em ambiente seguro monitorado e acessível apenas sob Rede Virtual Privada (VPN), utilizando ambiente *Jupyter Labs* e *Apache Spark*. A linguagem utilizada foi *Python* com as bibliotecas *PANDAS* e *PySpark*.

SELEÇÃO DE PARTICIPANTES

Para a análise da efetividade foram selecionados registros que atendessem critérios mínimos de qualidade da informação. Os critérios foram aplicados sequencialmente conforme apresentados abaixo:

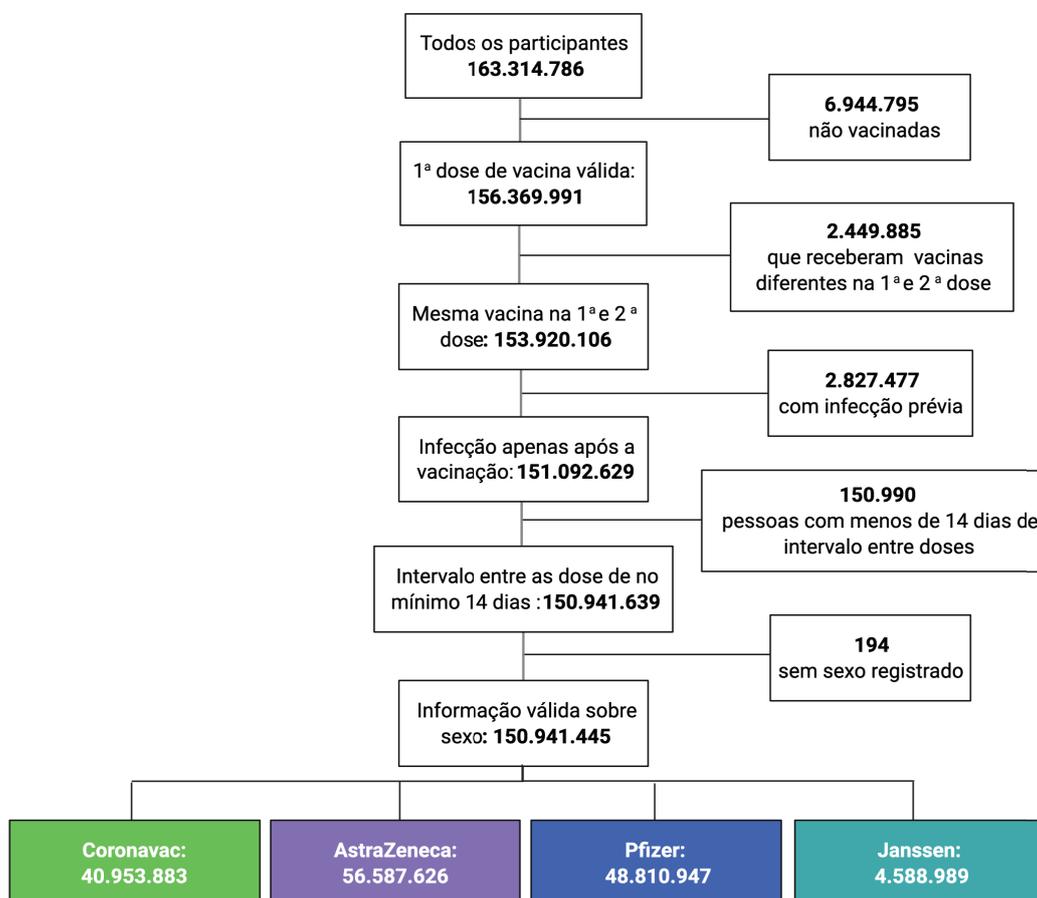


Figura S2. Seleção dos participantes do estudo.

ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada em duas etapas. Primeiramente foi realizada uma análise descritiva dos dados, documentando os resultados da limpeza e *linkage* da base - conforme já apresentado anteriormente - e a análise do histórico de cobertura vacinal por vacina no período estudado.

A segunda etapa consistiu em uma análise de coorte de vacinados, na qual o efeito protetor da vacinação em relação aos desfechos de infecção, internação e óbito foi medido utilizando métodos de análise para dados de contagem (regressão binomial negativa) conforme descrito a seguir. Foi considerada como unidade de análise a pessoa-dia.

A análise de efetividade foi realizada utilizando regressão binomial negativa, separadamente para cada um dos desfechos estudados - infecção, hospitalização e óbito, comparando os diferentes status vacinais (período de referência, parcialmente vacinados, totalmente vacinados).

Foram incluídas no modelo as seguintes covariáveis:

- Sexo
- Faixa etária, de 10 em 10 anos, como categoria
- Unidade da Federação de residência
- Status socioeconômico, utilizando o Índice Brasileiro de Privação (IBP)
- Semana de administração da 1ª dose

A ocorrência de infecção sintomática foi considerada quando um exame de antígeno ou RT-PCR positivo estivesse documentada ou no SIVEP-Gripe ou no e-SUS Notifica para uma pessoa que relatou sintomas na notificação. A ocorrência de internação hospitalar foi considerada quando havia data de internação registrada no SIVEP-Gripe. O óbito foi considerado quando registrado no SIVEP-Gripe como desfecho, independentemente de o participante ter sido internado ou não (e.g. notificação post-mortem).

Para padronizar as datas entre as análises, foi considerada a data de início de sintomas, que é um campo obrigatório nos dois sistemas de informação.

Os grupos de comparação para a análise foram organizados de acordo com o status vacinal. As pessoas com até 13 dias após a primeira dose foram consideradas o grupo de referência, uma vez que nesse período não se espera que a vacina tenha efeito protetor. Esse grupo de referência teve sua incidência comparada com os parcialmente vacinados (aqueles com 14 dias ou mais da primeira dose ou até 13 dias da segunda dose) e com os totalmente vacinados, **i.e.** aqueles com 14 dias ou mais da segunda dose. O infográfico a seguir (Figura S3) ilustra a comparação entre esses grupos.

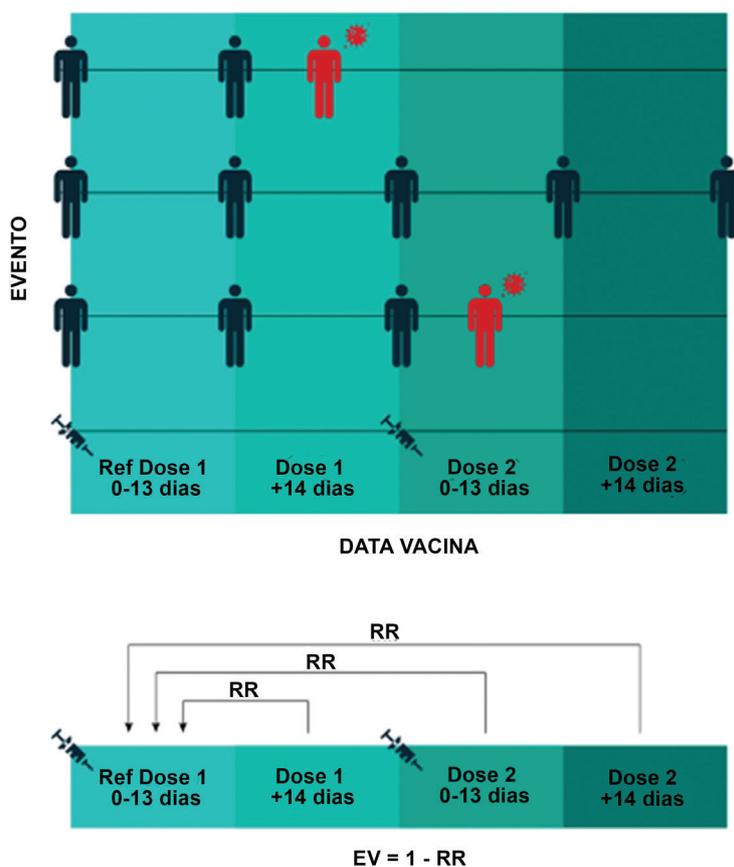


Figura S3 - Metodologia de comparação entre grupos de status vacinal

A etapa de análise foi realizada no Datacenter da Fiocruz e em nuvem, uma plataforma de computação de alto desempenho (HPC) contratada na nuvem Microsoft Azure. O mesmo ambiente de *Data Science* foi gerado nos dois servidores, utilizando a estratégia de containerização, garantindo a compatibilidade dos scripts executados independentemente da infraestrutura em uso. Esse ambiente consistiu em *Apache Spark*, *H2O* e *R Studio Server*, utilizando as bibliotecas *dplyr*, *h2o*, *sparklyr* e *rsparkling*.

O cálculo da EV foi realizado utilizando regressão binomial negativa e os códigos fonte utilizados encontram-se disponíveis em <https://vigivac.fiocruz.br>.

CONTEXTO EPIDÊMICO

Para compreender a efetividade da campanha de vacinação no modelo de análise proposto, é fundamental se conhecer o momento epidêmico e retrospectiva de vacinação. Dois fatores relacionados ao contexto têm grande relevância na análise: o tempo entre a vacinação e o desfecho analisado e a proteção coletiva ou imunidade de massa.

O risco de ocorrência dos eventos não é homogêneo ao longo do tempo, em decorrência do momento epidêmico. Se há uma intensa circulação do vírus na população em um determinado mês a chance de desenvolver infecção sintomática, e, conseqüentemente, ser hospitalizado ou falecer, é maior nos dois grupos.

O principal fator que explica uma menor circulação do vírus é a alta cobertura vacinal, que pode inclusive determinar uma menor circulação específica em determinados grupos etários.

A Figura S4, a seguir, apresenta uma representação visual dos períodos da epidemia no Brasil, a partir dos óbitos notificados na população brasileira.

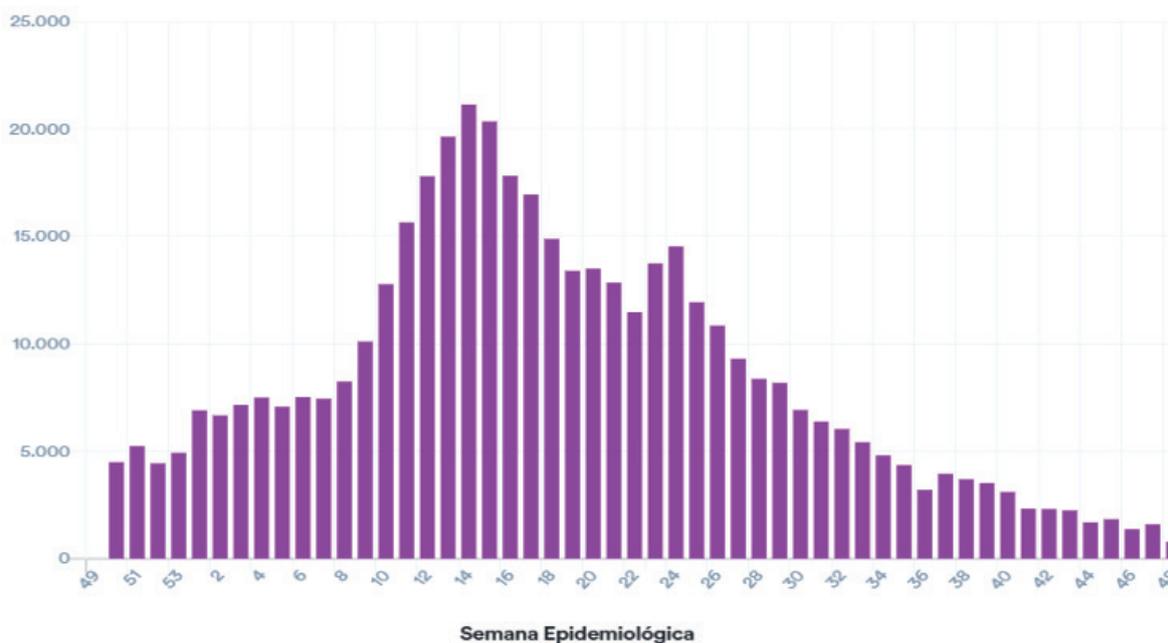


Figura S4 - Óbitos por Covid-19 no Brasil, por semana epidemiológica de notificação, 2021; Fonte: Ministério da Saúde, Coronavírus Brasil [website]. Disponível em <https://covid.saude.gov.br> - consulta em 02/12/2021

Como pode-se constatar há uma redução considerável de todos os casos a partir do início do 2º semestre 2021 (semana epidemiológica 26). Portanto, o risco de exposição foi maior no primeiro semestre do ano.

Outro fator importante é a variante do vírus em circulação em cada período do ano. Ao longo do primeiro semestre a variante de maior circulação foi a *Gamma*. Ao longo do segundo semestre, a variante *Delta* foi se tornando dominante, e ao final do ano já era a principal variante em circulação em todas as regiões do Brasil. O ritmo de crescimento das variantes foi diferente para cada região do Brasil. A *Gamma* começa dominante na região norte e rapidamente se espalha para o restante do país. A variante *Delta* já era dominante em agosto nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste, e só passa a predominar no Norte e Centro Oeste a partir de setembro. A figura S5 apresenta a participação das variantes de preocupação ao longo do ano nas 5 regiões geográficas do país.

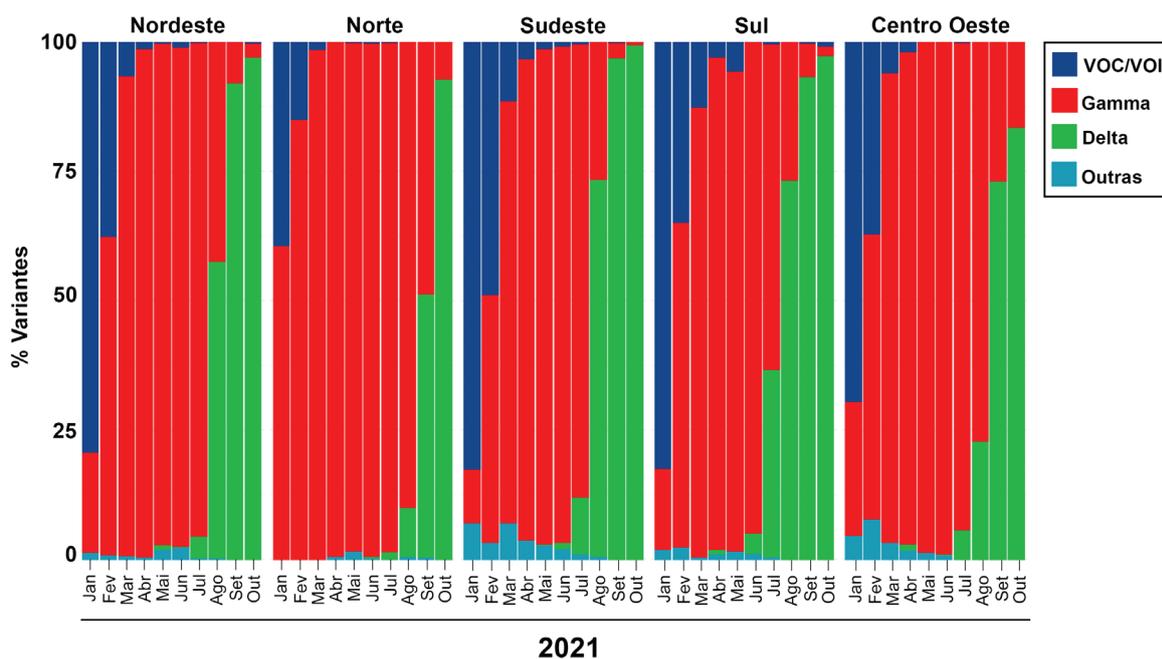


Figura S5. Evolução das variantes nas regiões do Brasil.

Créditos: <https://vigivac.fiocruz.br/category/creditos.html>

FEITO EM SALVADOR EM 04 DE DEZEMBRO DE 2021.