

Situação vacinal e gravidade das internações por síndrome respiratória aguda grave por COVID 19, Maranhão, 2021

Vaccination situation severity of hospitalization due to severe acute respiratory syndrome due to COVID 19, Maranhão, 2021

Situación de vacunación gravedad de la hospitalización por síndrome respiratorio agudo severo por COVID 19, Maranhão, 2021

RESUMO

Objetivo: caracterizar e comparar as hospitalizações por COVID-19 no Maranhão, segundo a situação vacinal contra a doença. Método: Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, baseado em dados secundários. Resultados: No ano de 2021 foram registrados 13.257 indivíduos hospitalizados com COVID-19, dos quais 6.425 (48,46%) evoluíram para alta após internação não grave, 1.573 (11,87%) evoluíram para alta com internação grave e 5.259 (39,67%) evoluíram para óbito. Em todos os três desfechos da evolução das internações, o número de indivíduos não vacinados é bem superior quando comparados aos vacinados. Conclusão: Nossos resultados reforçam o importante papel da vacinação na redução da gravidade das internações por COVID-19. Com a imunização da população do estado, poucos indivíduos internados e que estavam imunizados evoluíram para alta grave e óbito.

DESCRIPTORIOS: COVID-19; Hospitalização; Vacinas Contra COVID-19

ABSTRACT

Objective: to characterize and compare hospitalizations due to COVID-19 in Maranhão, according to the vaccination status against the disease. Method: This is a retrospective cohort study, based on secondary data. Results: In 2021, 13,257 individuals hospitalized with COVID-19 were registered, of which 6,425 (48.46%) evolved to discharge after non-serious hospitalization, 1,573 (11.87%) evolved to discharge with severe hospitalization and 5,259 (39.67%) evolved to death. In all three outcomes of the evolution of hospitalizations, the number of unvaccinated individuals is much higher when compared to those vaccinated. Conclusion: Our results reinforce the important role of vaccination in reducing the severity of hospitalizations due to COVID-19. With the immunization of the state population, few hospitalized individuals who were immunized evolved to severe discharge and death.

DESCRIPTORS: COVID-19; Hospitalization; COVID-19 Vaccines

RESUMEN

Objetivo: caracterizar y comparar las hospitalizaciones por COVID-19 en Maranhão, según el estado de vacunación contra la enfermedad. Método: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, basado en datos secundarios. Resultados: En 2021 se registraron 13.257 personas hospitalizadas con COVID-19, de las cuales 6.425 (48,46%) evolucionaron a alta tras hospitalización no grave, 1.573 (11,87%) evolucionaron a alta con hospitalización grave y 5.259 (39,67%) evolucionado hasta la muerte. En los tres resultados de la evolución de las hospitalizaciones, el número de personas no vacunadas es muy superior al de las vacunadas. Conclusión: Nuestros resultados refuerzan el importante papel de la vacunación en la reducción de la gravedad de las hospitalizaciones por COVID-19. Con la inmunización de la población estatal, pocas personas hospitalizadas que fueron inmunizadas evolucionaron a un alta grave y muerte.

DESCRIPTORIOS: COVID-19; Hospitalización; Vacunas Contra COVID-19

RECEBIDO EM: 02/01/2023 APROVADO EM: 28/01/2023

Rafaela Duailibe Soares

Mestrado em Saúde da Família-RENASF

Formação profissional: Enfermeira

Função que exerce: Doutoranda em Saúde Coletiva

Instituição a que pertence: Universidade Federal do Maranhão

ORCID: 0000-0001-9896-5318

Rejane Christine de Sousa Queiroz

Doutorado em Saúde Pública
Formação profissional: cirurgiã-dentista.
Função que exerce: Professora Associada
Instituição a que pertence: Universidade Federal do Maranhão.
ORCID: 0000-0003-4019-2011

Bruno Feres de Souza

Título: Doutorado
Formação profissional: Doutorado em Ciências, área de Computação, pela Universidade de São Paulo.
Função que exerce: Professor Associado
Instituição a que pertence: Universidade Federal do Maranhão.
ORCID: 0000-0003-1997-4983

Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

Título: Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Internacional
Formação profissional: Médica infectologista
Função que exerce: Professor Associado
Instituição a que pertence: Universidade Federal do Maranhão.
ORCID: 0000-0002-3537-0840

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 no cenário mundial foi responsável por um aumento considerável das taxas de internações hospitalares em leitos de enfermarias e de unidade de terapia intensiva (UTI), da necessidade de uso de suporte respiratório avançado e de profissionais de saúde capacitados para atuação frente à doença¹. No Brasil, desde os primeiros registros da doença até dezembro de 2021, foram confirmados 22.277.239 casos de COVID-19, dos quais 618.984 evoluíram para óbito².

Várias medidas para conter a propagação da doença foram tomadas, destacando-se a vacinação contra COVID-19 que teve início em dezembro de 2020 no Reino Unido. No Brasil, a vacinação foi iniciada em janeiro de 2021 entre os profissionais da saúde que atuavam na linha de frente, os idosos em instituições de longa permanência, pessoas com deficiência institucionalizadas (a partir de 18 anos) e população indígena que vivem em terras indígenas³. No final do ano de 2021 a vacinação no Brasil, já atingia todas as faixas etárias acima de 12 anos, com aplicação de dose de reforço para todas as pessoas com 18 anos de idade ou mais³.

A vacinação contra a COVID-19, em vários países, demonstrou estar associada

à diminuição das taxas de mortalidade, à diminuição do risco de hospitalização por complicações da doença e a reduções substanciais na COVID-19 sintomática^{4,5}. No Brasil, estudos também demonstraram a eficácia da vacinação na população entre profissionais de saúde⁶, adultos⁷ e idosos^{8,9}. Outros estudos mostram a relação da vacinação com a diminuição da mortalidade, entre eles em Londrina-PR⁴ e no Ceará⁹. Em Manaus-AM observou-se mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 após substancial vacinação¹⁰.

No entanto, há poucos estudos que relacionam o status vacinal com as internações por COVID-19. Para residentes de Nova York, EUA, a vacinação contra COVID-19 foi altamente eficaz contra hospitalização em indivíduos totalmente vacinados¹¹ e no Brasil, no estado do Mato Grosso do Sul, com a imunização da população, poucos casos de indivíduos imunizados evoluíram para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) o que demonstrou o alcance do objetivo da aplicação do imunizante¹².

Diante desse contexto, da gravidade da COVID-19 na região Nordeste do Brasil¹³, sobretudo no Maranhão, estado marcado por desigualdades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde, pela ausência de estudos que analisam as

características das internações hospitalares por essa doença comparado ao estado vacinal, e com a finalidade de responder aos questionamento acerca do estado vacinal dos indivíduos hospitalizados por COVID-19 no estado, o objetivo deste estudo é caracterizar e comparar as hospitalizações por COVID-19 no Estado do Maranhão segundo a situação vacinal contra a doença.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva baseado em dados secundários e de abrangência estadual. O local do estudo é o estado do Maranhão, composto por 217 municípios e localizado na macrorregião nordeste do país. A população estimada em 2021 para o estado foi de 7.153.262 habitantes com índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,639¹⁴.

A população do estudo é composta pela totalidade dos registros de SRAG devido à COVID-19, notificados no estado do Maranhão, no ano de 2021.

A fonte de dados para os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 no Maranhão foi o Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP/Gripe). Enquanto os dados sobre a si-

tuação vacinal foram obtidos a partir da campanha de vacinação contra a COVID-19, disponíveis no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI). A Secretaria Estadual de Saúde disponibilizou o banco de dados vinculado com as informações das internações e de vacinação contra a COVID-19, seguindo a Lei Geral de Proteção de Dados, garantindo a anonimização dos dados pessoais, com a finalidade específica para realização desse estudo.

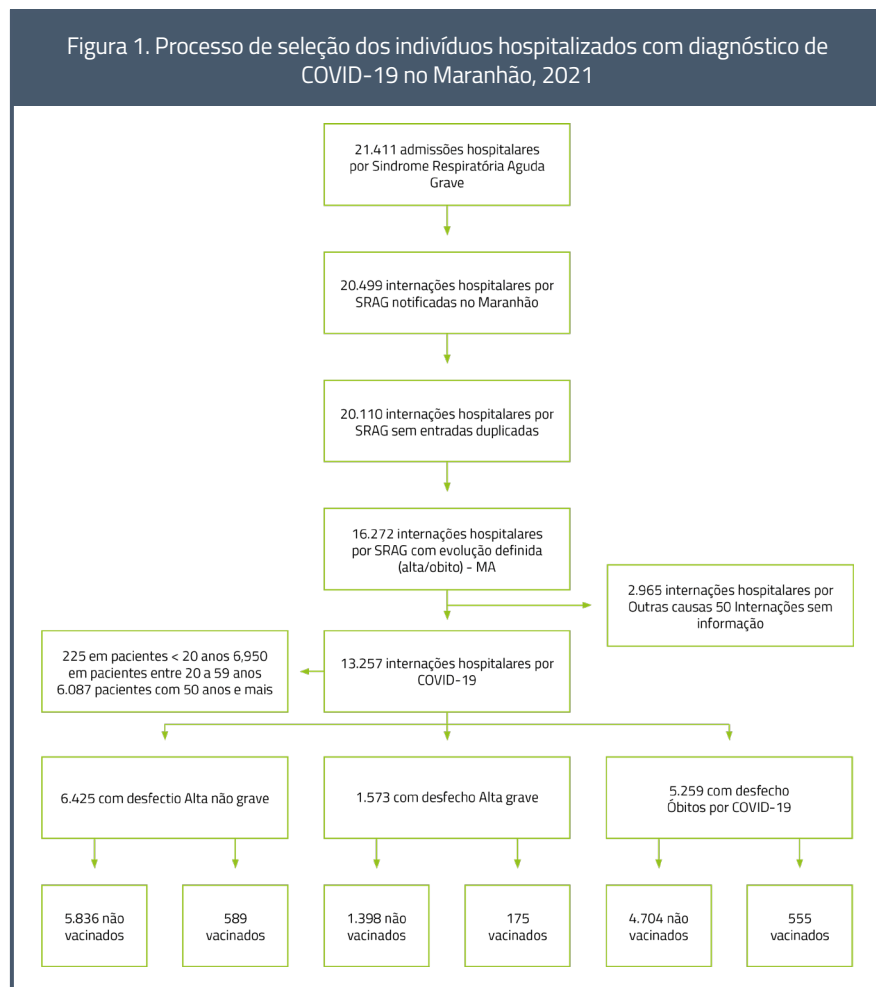
Foram considerados para o estudo, todos os casos registrados no SIVEP/gripe no período de janeiro a dezembro de 2021, totalizando 21.411 internações. Desses, permaneceram para análise somente os indivíduos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e que tiveram desfecho alta ou óbito durante o período do estudo, totalizando 13.257 internações. Foram excluídos do banco todos os casos com notificação realizada em outro estado diferente do Maranhão e ainda, os casos considerados duplicados (Figura 01).

Para fins de classificação e análise da situação vacinal, considerou-se vacinado o indivíduo que recebeu o esquema básico completo (duas doses do imunizante Coronavac, Pfizer e Astrazeneca) ou dose única (imunizante Janssen), com o intervalo de 14 dias após término do esquema. Indivíduos que receberam apenas a primeira dose do esquema básico ou com data de vacinação após a internação, foram considerados não vacinados no momento da hospitalização.

Para gravidade do desfecho da internação por COVID-19, considerou-se: óbito, alta grave, quando as internações necessitaram do uso de suporte ventilatório e/ou internação em UTI e alta não grave, quando os indivíduos internados não necessitaram do uso de suporte ventilatório e/ou de UTI.

As características dos indivíduos internados foram agrupadas de acordo com as seguintes características/condições:

- Características sociodemográficas: sexo (masculino; feminino; ignorada); faixa etária (<20 anos, 20 a 39 anos;



Fonte: Os autores, 2023.

- 40 a 49 anos; 50 a 59 anos; 60 a 69 anos; 70 a 79 anos; >80 anos); raça/cor da pele (branca; preta; amarela; parda; indígena; ignorada); escolaridade (sem escolaridade; fundamental 1; fundamental 2; ensino médio; ensino superior);

- Características geográficas: local de hospitalização (grande ilha; interior);

- Condições de risco: possuir (0; 1 a 2; 3 ou mais);

- Condições de proteção: situação vacinal (não vacinado; vacinado);

- Características da internação: desfecho (óbito; alta hospitalar não grave; alta hospitalar grave); internação em UTI (sim; não; ignorado); suporte ventilatório (não; sim/não invasivo; sim/in-

vasivo; ignorado); tempo de internação hospitalar (em dia).

Para a análise descritiva dos dados, foram calculados médias e desvio-padrão (DP) para variáveis quantitativas e frequências relativas para variáveis categóricas. As análises foram realizadas a partir do software R, versão 4.2.1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob número de Parecer: 4.098.427 e CAAE 32206620.0.0000.5086, de 19 de junho de 2020, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de

Saúde.

RESULTADOS

No ano de 2021 foram registrados 21.411 casos de indivíduos com SRAG no estado do Maranhão, segundo dados do SIVEP-Gripe. Desses, foram excluídos 912 (4,25%) por terem sido notificados fora do estado do Maranhão, 398 (1,86%) por serem entradas duplicadas no sistema, 3.832 (17,90%) por não apresentarem evolução determinada (alto ou óbito) e 3.015 (14,11%) por não possuírem SRAG por COVID-19.

Do total de 13.257 indivíduos com SRAG por COVID-19, 6.425 (48,46%) evoluíram para alta hospitalar após internação não grave, 1.573 (11,87%) evoluíram para alta com internação grave e 5.259 (39,67%) evoluíram a óbito. Observa-se entre os indivíduos com evolução para alta não grave, alta grave e óbito, o número de não vacinados é bem superior, sendo respectivamente 5.836, 1.398 e 4.704.

A maioria dos indivíduos estava na faixa etária de 60 a 69 anos, totalizando 2.603 (19,64%), dos quais 2.325 (89,32%) não foram vacinados e 278

(10,68%) foram vacinados. Destaca-se ainda que entre os indivíduos menores de 20 anos vacinados não houve nenhuma hospitalização. O sexo masculino teve maior proporção entre as hospitalizações (57,72%), sendo a maior proporção entre os não vacinados (90,42%). A cor/raça prevalente foi a parda com 77,29%, dos quais 90,39% não foram vacinados.

Grande parte dos registros ocorreu no interior do estado, representando 52,73%, sendo majoritariamente em indivíduos não vacinados (90,51%). Com relação às condições de risco, a maioria (58,04%) dos indivíduos não apresenta-

Tabela 1. Características sociodemográficas, local de internação, condições de saúde e hospitalização e situação vacinal dos indivíduos hospitalizados com COVID-19 (n=13.257), Maranhão, 2021

Variável	Não Vacinado		Vacinado		Total	
	N	%	N	%	N	%
Faixa etária						
<20	225	100	0	0,00	225	1,7
20a29	578	98,30	10	1,70	588	4,44
30a39	1578	98,20	29	1,80	1607	12,12
40a49	2127	97,97	44	2,03	2171	16,38
50a59	2507	97,02	77	2,98	2584	19,49
60a69	2325	89,32	278	10,68	2603	19,64
70a79	1526	76,26	475	23,74	2001	15,09
>=80	1072	72,53	406	27,47	1478	11,14
Sexo						
Feminino	5017	89,56	585	10,44	5602	42,26
Masculino	6919	90,42	733	9,58	7652	57,72
Ignorado	2	66,67	1	33,33	3	0,02
Cor/Raça						
Branca	1398	88,43	183	11,57	1581	11,93
Preta	677	89,20	82	10,80	759	5,73
Amarela	349	90,18	38	9,82	387	2,92
Parda	9261	90,39	985	9,61	10246	77,29
Indígena	20	80,00	5	20,00	25	0,19
Ignorada	233	89,96	26	10,04	259	1,95
Escolaridade						
Sem	635	86,04	103	13,96	738	5,57

Fundamental 1	1029	89,48	121	10,52	1150	8,67
Fundamental 2	665	91,64	61	8,40	726	5,48
Médio	1268	94,42	75	5,58	1343	10,13
Superior	573	93,02	43	6,98	616	4,65
Não se aplica	53	100,00	0	0,00	53	0,40
Ignorado	7715	89,39	916	10,61	8631	65,11
Região						
Grande Ilha	5672	90,51	595	9,42	6267	47,27
Interior	6266	89,64	724	10,36	6990	52,73
No condições de risco						
Sem	7097	92,23	598	7,77	7695	58,04
1 ou 2	4584	87,30	667	12,70	5251	39,61
3 ou mais	257	82,64	54	17,36	311	2,35
Desfecho						
Alta/não grave	5836	90,83	589	9,17	6425	48,46
Alta/grave	1398	88,87	175	11,13	1573	11,87
Óbito	4704	89,45	555	10,55	5259	39,67
UTI						
Sim	4429	89,31	530	10,69	4959	37,41
Não	3841	91,30	366	8,70	4207	31,73
Ignorado	3668	89,66	423	10,34	4091	30,86
Respirador						
Sim/Invasivo	2228	89,91	250	10,09	2478	18,69
Sim/Não invasivo	4550	89,94	509	10,06	5059	38,16
Não	1225	90,88	123	9,12	1348	10,17
Ignorado	3935	90,00	437	10,00	4372	32,98

Fonte: Banco de dados SIVEP-GRIPE e SIPNI, adaptado pelos autores, 2023.

ram nenhuma, seguido pelos que apresentaram 1 ou 2 (39,61%), enquanto 2,35% tinham 3 ou mais.

A maior parte dos indivíduos tiveram alta não grave (48,46%), sendo 37,41% não necessitou de internação em UTI e 38,16% fez uso de suporte ventilatório não invasivo (Tabela 1).

Ao comparar a situação vacinal para cada desfecho dos casos por faixa etária, observou-se que a faixa etária predominante entre os indivíduos que tiveram

alta não grave, foi a de 30 a 69 anos. Dos indivíduos com alta grave houve menos discrepâncias, sendo mais elevada nas faixas etárias de 40 a 69 anos. Entre os indivíduos que evoluíram para óbito, observou-se uma tendência de aumento conforme o aumento da faixa etária, sendo mais elevado na faixa etária de 60 a 69 anos (Figura 2).

O primeiro semestre do ano de 2021 registrou mais casos, sendo o mês de maio o que teve mais registros entre os indiví-

duos com COVID-19 com alta não grave (1.323 casos), dos quais 90,60% não estavam vacinados. Dos indivíduos com alta grave, o mês de junho foi o que apresentou maior número de casos (270), dos quais 85,25% não estavam vacinados. Já entre os casos que evoluíram para óbito, o mês de março foi o de maior pico (1.161 óbitos), sendo 98,5% em não vacinados (Figura 3).

A média de dias de internação entre os vacinados foi ligeiramente menor nos

que evoluíram para alta/grave. Não foi observada diferença entre a média de dias de internação entre indivíduos vacinados e não vacinados que evoluíram para a alta não grave e para óbito (Figura 4).

DISCUSSÃO

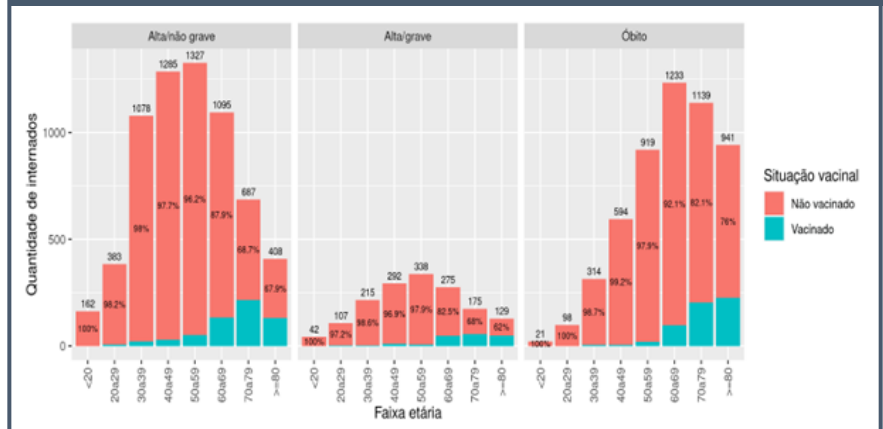
No Maranhão, em 18 de janeiro de 2021 teve início a vacinação contra COVID-19, sendo possível comparar as internações hospitalares pela doença segundo a situação vacinal desde o início do ano. Entre os registros no SIVEP Gripe por COVID-19 que tiveram alta hospitalar, a grande maioria foi considerada como não grave, ou seja, sem necessidade de internação em UTI e/ou sem uso de suporte ventilatório, corroborando com estudo realizado em Manaus-AM11, que encontrou substancial mudança nos padrões de internações e mortes por COVID-19 após o início da vacinação.

Independente do desfecho (alta não grave, alta grave e óbito) houve menor proporção de indivíduos vacinados. Esses achados sugerem que a imunização contra COVID-19 pode amenizar a gravidade da doença entre os pacientes que desenvolvem a doença¹⁵.

A faixa etária de menores de 20 anos teve o menor percentual de internação e destes todos não estavam vacinados, uma vez que a inclusão desse grupo para a vacinação contra COVID-19 só ocorreu no final do ano de 2021 e início do ano de 2022. Estudos anteriores revelam que crianças e adolescentes têm se mostrado menos suscetíveis às formas graves da COVID-19^{16,17}. Ao comparar a situação vacinal por faixa etária em cada um dos três desfechos da internação, observou-se que os que tiveram alta não grave e alta grave foram maiores na faixa etária economicamente ativa e com menor índice de isolamento social.

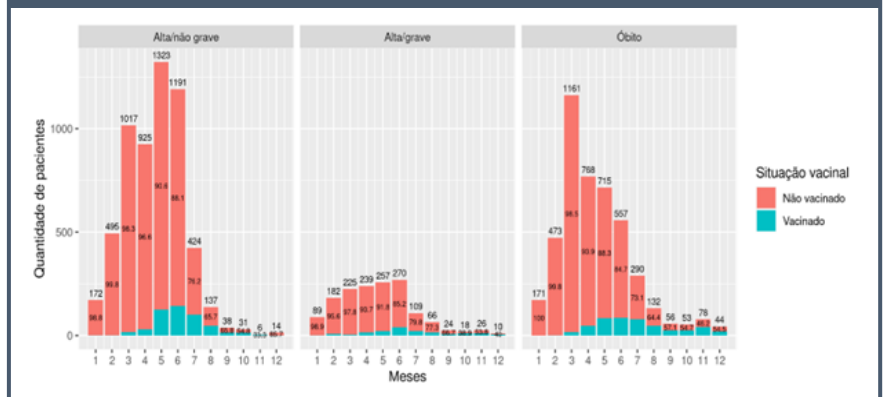
O número de indivíduos hospitalizados que evoluíram para óbito aumenta com evolução da faixa etária, com pico de óbitos na faixa etária de 60 a 69 anos. Esses resultados assemelham-se aos estu-

Figura 2. Desfechos das hospitalizações por COVID-19 segundo a situação vacinal por faixa etária, Maranhão, 2021.



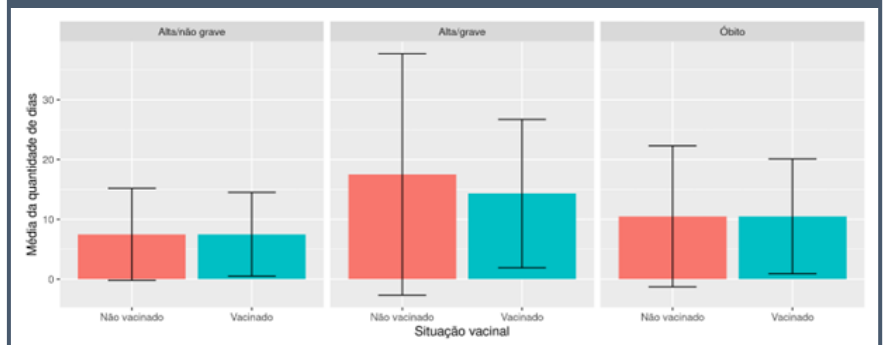
Fonte: Banco de dados SIVEP-GRIPE e SIPNI, adaptados pelos autores, 2023.

Figura 3. Desfechos das hospitalizações por COVID-19, segundo a situação vacinal por meses do ano, Maranhão, 2021.



Fonte: Banco de dados SIVEP-GRIPE e SIPNI, adaptados pelos autores, 2023.

Figura 04. Média de dias de internação entre os hospitalizados por COVID-19, segundo o desfecho da internação e a situação vacinal, Maranhão, 2021.



Fonte: Banco de dados SIVEP-GRIPE e SIPNI, adaptados pelos autores, 2023.

dos sobre o efeito da vacinação na população de Israel, onde os idosos, por terem sido priorizados na vacinação, passaram a representar um menor número entre as hospitalizações e óbitos^{18,19}.

O número de vacinados entre os que tiveram alta (não grave e grave) ou óbitos também foi progressivo de acordo com o aumento da idade, uma vez que, mesmo diante das várias medidas de contenção da doença, tais como a vacinação, estudos relataram que a população idosa apresenta maior vulnerabilidade às formas graves, internação e à evolução a óbito por COVID-19, quando comparado aos indivíduos mais jovens²⁰. Isso ocorre devido às alterações fisiológicas naturais do processo de envelhecimento que comprometem o sistema imunológico e devido ao maior número de complicações consequentes das doenças crônicas²¹.

Os meses do primeiro semestre do ano de 2021 foram os que registraram mais casos de hospitalização por COVID-19, justificado pela circulação das variantes de preocupação e de interesse em saúde pública no Brasil, que apresentam como características a maior transmis-

são, resistência aumentada a anticorpos neutralizantes, aumento da virulência e risco aumentado de reinfeção. No Brasil identificou-se, nesse período, as quatro variantes classificadas como Variantes de Preocupação pela OMS (Alfa - B.1.1.7, Beta- B.1.351, Gama- B.1.1.28.1 e Delta- B.1.617.2) e duas das sete variantes classificadas como de Interesse (Zeta- B.1.1.28.2 e Lambda- C.37)²². No Maranhão, a variante mais circulante nesse período foi a Gama, seguida pela Delta, sendo o primeiro estado a notificá-la²³.

Com o avanço da vacinação no Brasil e no estado do Maranhão, observa-se queda do número de casos de COVID-19 no segundo semestre em todos os desfechos de hospitalização a partir do mês de julho de 2021, seguindo os padrões de comportamento da doença no país².

No que tange às limitações do estudo, destaca-se que, devido os dados serem coletados de fontes secundárias, a precisão deles pode diminuir decorrente da qualidade de preenchimento das informações. Apesar disso, considerou-se que a metodologia utilizada se mostrou

suficiente para a resposta do objetivo do estudo, fornecendo informações pertinentes sobre a gravidade da doença de acordo com a situação vacinal.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu caracterizar e comparar as hospitalizações por COVID-19 no Estado do Maranhão segundo a situação vacinal contra a doença. Constatou-se implicações positivas da vacinação como medida de saúde pública para reduzir a gravidade da COVID-19 em indivíduos internados pela doença. Com a imunização da população, poucos indivíduos hospitalizados e que estavam imunizados evoluíram para gravidade de internação, ou seja, uso de suporte ventilatório e/ou internação em UTI, bem como para óbito, em comparação aos não vacinados, o que mostrou que a vacinação teve impacto na redução da ocorrência de casos graves. A maioria dos indivíduos imunizados que apresentaram a doença e evoluíram para óbito possuíam idade avançada, o que agrava o prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

1. Ranzani, O. T., Bastos, L. S. L., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Baião, F., Hamacher, S., & Bozza, F. A. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(4), 407–418, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
2. PAINEL CONASS | COVID-19 [Internet]. www.conass.org.br. Available from: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19. 2022.
4. Passarelli-Araujo, H., Pott-Junior, H., Susuki, A. M., Olak, A. S., Pescim, R. R., Tomimatsu, M. F. A. I., Volce, C. J., Neves, M. A. Z., Silva, F. F., Narciso, S. G., Aschner, M., Paoliello, M. M. B., & Urbano, M. R. The impact of COVID-19 vaccination on case fatality rates in a city in Southern Brazil. *American journal of infection control*, 50(5), 491–496, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.02.015>
5. Vasileiou, E.; Simpson, C.R.; Shi, T.; Kerr, S.; Agrawal, U.; Akbari, A.; Bedston, S.; Beggs, J.; Bradley, D.; Chuter, A.; et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: A national prospective cohort study. *Lancet* 2021, 397, 1646–1657. DOI:10.2139/ssrn.3789264.
6. Hitchings, M. D. T., Ranzani, O. T., Torres, M. S. S., de Oliveira, S. B., Almiron, M., Said, R., Borg, R., Schulz, W. L., de Oliveira, R. D., da Silva, P. V., de Castro, D. B., Sampaio, V. S., de Albuquerque, B. C., Ramos, T. C. A., Fraxe, S. H. H., da Costa, C. F., Naveca, F. G., Siqueira, A. M., de Araújo, W. N., Andrews, J. R., ... Croda, J. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *Lancet regional health. Americas*, 1, 100025, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100025>
7. Oliveira LN de, Santos AKF de S, Carvalho RMC de, Cosme FH de S, Querino CAC, Nascimento RF do, Macedo CL. Avaliação da eficácia e segurança das principais vacinas utilizadas contra COVID-19 no Brasil / Evaluation of the efficacy and safety of the main vaccines used against COVID-19 in Brazil. *Braz. J. Develop. [Internet]*. 2022 Apr. 28 [cited 2023 Jan. 4];8(4):31753-67. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/47202>

8. Victora, P. C., Castro, P. M. C., Gurzenda, S., Medeiros, A. C., França, G. V. A., & Barros, P. A. J. D. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. *EClinicalMedicine*, 38, 101036, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101036>
9. Alencar, C. H., Cavalcanti, L. P. G., Almeida, M. M., Barbosa, P. P. L., Cavalcante, K. K. S., Melo, D. N., de Brito Alves, B. C. F., & Heukelbach, J. (2021). High Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccines in Reducing COVID-19-Related Deaths in over 75-Year-Olds, Ceará State, Brazil. *Tropical medicine and infectious disease*, 6(3), 129. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030129>
10. Orellana, J. D.Y., Cunha, G.M, Marrero, L., Leite, I.C, Domingues, C.M.A.S., Horta, B.L.. Mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 após substancial vacinação de idosos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2022, v. 38, n. 5 [Acessado 4 Janeiro 2023], PT192321. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311XPT192321>>. Epub 16 Maio 2022. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT192321>.
11. Rosenberg, E. S., Dorabawila, V., Easton, D., Bauer, U. E., Kumar, J., Hoen, R., Hoefer, D., Wu, M., Lutterloh, E., Conroy, M. B., Greene, D., & Zucker, H. A. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. *The New England journal of medicine*, 386(2), 116–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116063>
12. Frias DFR, Romera GR de R, Maziero L de MA, Tebet DGM, Barbosa KF. Efeitos da vacinação contra COVID-19 com relação a evolução dos casos no estado de Mato Grosso do Sul. *Rev. Cereus*, 13(4):149-57, 2021. Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/1/article/view/3583>
13. Kerr L, Kendall C, Silva AAM da, Aquino EML, Pescarini JM, Almeida RLF de, et al. COVID-19 no Nordeste brasileiro: sucessos e limitações nas respostas dos governos dos estados. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/csc/2020.v25suppl2/4099-4120/pt>
14. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE. Censo Demográfico. Maranhão, 2022
15. Kerr L, Kendall C, Silva AAM da, Aquino EML, Pescarini JM, Almeida RLF de, et al. COVID-19 no Nordeste brasileiro: sucessos e limitações nas respostas dos governos dos estados. *Cien Saude Colet*, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/kYBX-8WJpFGSzmWdV5Cct/>
16. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
17. Miranda, J. DE O. F., & Morais, A. C. A COVID-19 na vida de crianças e adolescentes brasileiros: poucos sintomas e muitos impactos. *Revista Enfermagem Contemporânea*, 10(1), 6–7. <https://doi.org/10.17267/2317-3378rec.v10i1.3708>
18. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat Med*. 2021;27(6):1055-1061. doi:10.1038/s41591-021-01337-2 Wise, J. Covid-19: infections in England fall by two thirds since January. *BMJ*, v. 18, n. 372, p. 491, 2021.
19. D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-term Care: the ABCDs of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):1-6. <https://doi.org/10.1111/jgs.16445>
20. Tavares DMDS, Oliveira NGN, Diniz-Rezende MA, Bitencourt GR, Silva MBD, Bolina AF. Scientific knowledge about infections by the new coronavirus in older adults: a scoping review. *Rev Bras Enferm*. 2021;74Suppl 1(Suppl 1):e20200938. Published 2021 Apr 14. doi:10.1590/0034-7167-2020-0938
21. Michelon, C.M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *RBAC*. 2021;53(2):109-116. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202100961>
22. MARANHÃO. Secretaria Estadual de Saúde. Boletim Epidemiológico 02/2022: Monitoramento da circulação das variantes de COVID 19 no Maranhão. 2022. Disponível em: <https://www.saude.ma.gov.br/wp-content/uploads/2022/02/BOLETIM-02-MONITORAMENTO-CIRCULACAO-NOVAS-VARIANTES-MA.pdf>