



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Valdemir Orestes Garrido Júnior

**Análise epidemiológica do total de casos de Covid-19
diagnosticados no Município de Assis - São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em (Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. João Tadeu Ribeiro Paes
Coorientadora: Profa. Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto

**Botucatu
(2024)**

Valdemir Orestes Garrido Júnior

Análise epidemiológica do total de casos de Covid-19 diagnosticados no Município de Assis - São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em (Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. João Tadeu Ribeiro Paes

Coorientadora: Profa. Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto

Botucatu
(2024)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Garrido Júnior, Valdemir Orestes.

Análise epidemiológica do total de casos de Covid-19 diagnosticados no Município de Assis - São Paulo / Valdemir Orestes Garrido Júnior. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: João Tadeu Ribeiro Paes

Coorientador: Rejane Maria Tommasini Grotto

Capes: 40601005

1. COVID-19 (Doença). 2. Epidemiologia. 3. Hesitação vacinal. 4. Incidência.

Palavras-chave: COVID-19; Epidemiologia; Hesitação Vacinal; Incidência; SARS-CoV-2.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE VALDEMIR ORESTES GARRIDO JÚNIOR, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA), DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 27 dias do mês de maio do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de VALDEMIR ORESTES GARRIDO JÚNIOR, intitulada **Análise epidemiológica do total de casos de Covid-19 diagnosticados no município de Assis - São Paulo**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOÃO TADEU RIBEIRO PAES (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Biotecnologia / FCL/Assis - Unesp, Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. EDUARDO GALHARDO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Psicologia Clínica / FCL/Assis - Unesp. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JOÃO TADEU RIBEIRO PAES



Documento assinado digitalmente

JOAO TADEU RIBEIRO PAES

Data: 04/09/2024 18:23:11-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedicatória

À minha família, meus pais
Valdemir e Silvana,
por todo suporte, puxões de orelha,
incentivo desde sempre,
e também ao meu irmão Vinícius
por sua amizade e companheirismo
que sempre esteve comigo.
Eles formaram base sólida,
essencial para que eu
pudesse chegar até aqui,
e me apoiaram nos momentos
que o caminho parecia turvo,
a eles dedico esse trabalho.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus, por ter me dado forças e permitido que eu trilhasse esse caminho.

A todos meus familiares que acreditaram e torceram, em especial as minhas avós Lucinda e Maria, que sempre me incentivaram a continuidade dos estudos.

Aos meus amigos, que a vida me trouxe, em diferentes momentos, Eduardo, Wilson, Ricardo, Willian, Daniel, Andréia, Leonardo.

Ao meu sensei Alexandre Taddei Ramos e aos meus companheiros de Semuikai Kendo Assis, por todo o apoio e treinos semanais que contribuíram para o meu aperfeiçoamento pessoal e para a manutenção da minha saúde mental.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Tadeu Ribeiro Paes, pela amizade e paciência, e por contribuir no processo de aperfeiçoamento de minha formação acadêmica desde 2019.

À minha coorientadora Profa. Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto, por toda sua contribuição a esse projeto e acolhida no programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica)

À funcionária Dayane Lopes, por todo o suporte prestado durante a pós graduação.

Ao Prof. Dr. Gustavo Reis de Brito, por sua colaboração a execução desse projeto.

Ao Prof. Dr. Luiz Cândido de Souza Dias, grande parasitologista brasileiro, por sua colaboração na elaboração inicial desse projeto e por sua amizade.

À Secretaria Municipal de Saúde de Assis, em especial a ex secretária de saúde Cristiane Silvério pelo aceite e propiciar a realização desse projeto, à enfermeira Aline Biondo por sua paciência e colaboração, ao Coordenador Rodrigo Caetano, por sua colaboração a esse projeto.

À toda equipe do laboratório GenTe Cel por todo apoio e amizade construída durante a pós graduação, em especial ao Me. Lucas Guarnier e ao Me. Lincoln Moro pelos ensinamentos durante esse período.

Epígrafe

ああ明日の空はブル―

どんな夢も信じれば叶よ

ああ心に染みるブル―

永遠の輝き

永遠ブル―

山田信夫

*“Ah o céu do amanhã será azul
Se acreditar os seus sonhos vão se realizar
Ah o céu azul invade meu coração
E eternamente brilhará “*

(Blue Forever, Nobuo Yamada, 1896)

Resumo

A pandemia de Covid-19 foi o principal incidente de saúde pública deste século até o momento. Estima-se que tenha levado a óbito entorno de 7 milhões de pessoas ao redor do mundo. No Brasil essa nova virose foi detectada em 26 de fevereiro de 2020. Posteriormente se disseminando rapidamente para os outros Estados e Municípios. No Município de Assis, o primeiro caso que resultou também no primeiro óbito foi registrado em 31/03/20 em uma paciente do sexo feminino de 82 anos, portadora de comorbidades e histórico de viagem a São Paulo. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico da Covid-19 no Município de Assis (SP), por meio de levantamento do número de casos e análises estatísticas descritivas, no período de 2020 a 2022. Os dados evidenciaram uma situação epidemiológica semelhante à descrita na literatura, com uma maior ocorrência de casos em indivíduos do sexo feminino (56,37%) e maior percentual de mortalidade em indivíduos do sexo masculino (59,62%), e também maior percentual de óbitos em pacientes idosos (63,59%). Houve boa cobertura vacinal primária (85,83%), colaborando para diminuição da incidência, bem como de hospitalizações e óbitos. Constatou-se, porém, a ocorrência de hesitação vacinal no Município, cerca de 8,32% dos moradores de Assis, não tomaram nenhuma dose de vacina e 5,85% não terminaram o esquema primário. Também se identificou baixa cobertura vacinal em indivíduos com idade inferior a 12 anos (< 45%), além de redução na procura por doses de reforço. Os resultados obtidos permitem concluir que as ações de contingência da pandemia realizadas foram, ao final de 2022, responsáveis pela diminuição da incidência e mortalidade pela Covid-19 no Município de Assis. Deve-se, no entanto, ressaltar a importância da manutenção de ações de prevenção e controle, em função dos riscos potenciais de novos surtos, considerando a possível ocorrência de novas cepas de coronavírus, bem como a hesitação vacinal verificada no Município.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2, Epidemiologia, Incidência, Hesitação Vacinal, COVID-19

Abstract

The Covid-19 pandemic has been the main public health incident of this century to date. It is estimated that it led to the death of around 7 million people around the world. In Brazil, this new virus was detected on February 26, 2020. It subsequently spread quickly to other States and Municipalities. In the Municipality of Assis, the first case that also resulted in the first death was registered on 03/31/20 in an 82-year-old female patient, with comorbidities and a history of traveling to São Paulo. In this context, the present study aimed to analyze the epidemiological profile of Covid-19 in the Municipality of Assis (SP), by surveying the number of cases and descriptive statistical analyses, in the period from 2020 to 2022. The data highlighted a situation epidemiological similar to that described in the literature, with a higher occurrence of cases in female individuals (56.37%) and a higher percentage of mortality in male individuals (59.62%), and also a higher percentage of deaths in elderly patients (63.59%). There was good primary vaccination coverage (85.83%), contributing to a reduction in incidence, as well as hospitalizations and deaths. However, the occurrence of vaccine hesitancy in the Municipality was noted, around 8.32% of Assis residents did not take any dose of vaccine and 5.85% did not finish the primary course. Low vaccination coverage was also identified in individuals under the age of 12 (< 45%), in addition to a reduction in demand for booster doses. The results obtained allow us to conclude that the pandemic contingency actions carried out were, at the end of 2022, responsible for the reduction in the incidence and mortality from Covid-19 in the Municipality of Assis. However, it is important to highlight the importance of maintaining prevention and control actions, due to the potential risks of new outbreaks, considering the possible occurrence of new strains of coronavirus, as well as the vaccine hesitancy observed in the Municipality.

Keywords: SARS-CoV-2, Epidemiology, Incidence, Vaccination Hesitancy , COVID-19

Lista de ilustrações

Figura 1. Representação do processo de invasão do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro	03
Figura 2. Representação do processo de resposta imunológica hiperestimulada (“Tempestade de Citocinas”) na Covid-19	04
Figura 3. Localização geográfica do Município de Assis/SP	09
Figura 4. Variação do número de casos diagnosticados e óbitos por Covid-19 em Assis, no período de 2020 a 2022	11
Figura 5. Distribuição de casos confirmados por faixa etária	12
Figura 6. Distribuição dos casos que se recuperam por faixa etária	16
Figura 7. Relação entre o esquema primário de vacinação e incidência de casos de Covid-19	17
Figura 8. Distribuição de casos, hospitalizações e óbitos no Município de Assis no período de 2020 a 2022	17
Figura 9. Distribuição de doses aplicadas por tipo de dose até dez/2022	19
Figura 10. Distribuição de doses de AstraZeneca em indivíduos do masculino por faixa etária	20
Figura 11. Distribuição de doses de CoronaVac em indivíduos do sexo masculino por faixa etária	20
Figura 12. Distribuição de doses de Janssen em indivíduos do sexo masculino por faixa etária	21
Figura 13. Distribuição de doses de Pfizer em indivíduos do sexo masculino por faixa etária	21
Figura 14. Distribuição de doses de Pfizer Baby e Pediátrica em indivíduos do sexo masculino	22
Figura 15. Distribuição de doses de AstraZeneca em indivíduos do sexo feminino por faixa etária	23

Figura 16. Distribuição de doses de CoronaVac em indivíduos do sexo feminino por faixa etária	23
Figura 17. Distribuição de doses de Janssen em indivíduos do sexo feminino por faixa etária.	24
Figura 18. Distribuição de doses de Pfizer em indivíduos do sexo feminino por faixa etária	24
Figura 19. Distribuição de doses de Pfizer Baby e Pediátrica em indivíduos do sexo feminino	25
Figura 20. Diferentes cepas de Sars-CoV-2 que foram detectadas na cidade de Assis	27

Lista de Tabelas

Tabela 1. Exemplo de lista de parâmetros considerados na construção do banco de dados ..	10
Tabela 2. Distribuição dos casos de Covid-19 em Assis por grupos etários	11
Tabela 3. Distribuição de casos e óbitos de Covid-19 em Assis no período de 2020 a 2022	12
Tabela 4. Distribuição dos casos de Covid-19 em Assis por sexo por ano	12
Tabela 5. Percentuais de sintomas relatados em casos positivos	13
Tabela 6. Percentuais de comorbidades em pacientes com teste positivo para Covid-19	14
Tabela 07. Percentual e número total de óbitos ocorridos em Assis em indivíduos do sexo feminino por grupo etário e faixa etária.....	14
Tabela 08. Percentual e número total de óbitos ocorridos em Assis em indivíduos do sexo masculino por grupo etário e faixa etária.....	15
Tabela 09. Percentual e número total de óbitos ocorridos em Assis por faixa etária e grupo etário.....	15
Tabela 10. Total de doses aplicadas durante o período de vacinação no Município de Assis	16
Tabela 11. Total de doses aplicadas por faixa etária sem definição de laboratório de origem	18
Tabela 12. Distribuição de casos confirmados após vacinação por sexo e imunizante	25
Tabela 13. Prevalência de comorbidades em pacientes que necessitaram de hospitalização	26
Tabela 14. Situação vacinal de óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)	26
Tabela 15. Comparativo entre a taxa de incidência de casos de Covid-19 nas cidades de Assis, Botucatu e Serrana/SP	27
Tabela 16. Comparativo entre as taxas de mortalidade dos casos de Covid-19 nas cidades de Assis, Botucatu e Serrana/SP	27

Sumário

1 – Introdução	01
1.1 - Disseminação, Estratégias de Controle e Cenário no Brasil	04
2 - Objetivo Geral	08
2.1 - Objetivos Específicos.....	08
3 – Metodologia	09
3.1 - Localização do Município de Assis	09
3.2 - Coleta de Dados	09
3.3 - Análise Estatística	10
4 – Resultados	11
5 – Discussão	28
6 – Conclusão	35
7 - Referências Bibliográficas	36

1 - Introdução

Os coronavírus são vírus de RNA pertencentes à família Coronaviridae. Esta denominação é decorrente da ocorrência de uma estrutura localizada na superfície do vírus em forma de coroa, visível em microscopia eletrônica ⁽¹⁾.

Os vírus da família Coronaviridae podem ser detectados em mamíferos e aves, nos quais podem causar infecções respiratórias e entéricas leves. Historicamente, o primeiro isolamento de um coronavírus humano foi realizado por Tyrrell ⁽²⁾ e colaboradores na década de 60, após cultivo de material de secreções nasais de pacientes na Inglaterra ⁽³⁾. Após um surto na Ásia, em 2002, originário da China uma nova doença emergia, determinando um quadro de síndrome respiratória aguda grave (SARS) ⁽³⁻¹²⁾, que acometeu cerca de 8.000 pacientes, com 774 mortes ^(4,5,10,11). O agente etiológico foi identificado como um novo coronavírus, então denominado SARS-CoV. Diferente dos coronavírus então conhecidos, esta nova espécie causava infecção das vias aéreas inferiores, manifestações sistêmicas e possuía grande capacidade de transmissão entre a equipe médica e paramédica envolvida no tratamento, sobretudo naqueles profissionais com maior contato com os pacientes ^(10,11). Após uma década, em 2012, ocorreu um novo surto na Arábia Saudita e em outros países do oriente médio. O agente causal foi identificado como um novo β - coronavírus, sendo denominado MERS-CoV, tendo camelos como hospedeiros intermediários ⁽³⁻⁷⁾.

Ao final de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foram observados pacientes com quadros de pneumonia atípica de etiologia desconhecida, evoluindo em alguns pacientes para quadros graves de insuficiência respiratória e manifestações sistêmicas ⁽⁷⁾. Os sintomas iniciais assemelhavam-se a um quadro gripal, apresentando febre, dispneia e tosse como sintomas mais comuns, evoluindo, em parte dos pacientes, para formas mais graves como pneumonia com presença de opacidade pulmonar, imagem característica de “vidro fosco”. Muitos desses pacientes precisaram de internação em unidades de tratamento intensivo devido a gravidade do quadro, com evolução para óbito de alguns pacientes ^(6,7).

No início de janeiro de 2020, as autoridades de saúde chinesas reportaram à Organização Mundial de Saúde (OMS) que o agente etiológico se tratava de um novo coronavírus ⁽⁷⁾. Quanto à possível etiologia viral foi, de início, especulado que o vírus teria sido contraído por via alimentar, decorrente de hábitos culturais da população chinesa relacionados ao consumo de diversas espécies animais selvagens ⁽¹³⁾. Formulou-se a hipótese,

que o epicentro da nova epidemia seria um movimentado mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan, conhecido como “Huanan Market” ^(7,13). Também foram levantadas outras hipóteses como a possibilidade de ter ocorrido um incidente laboratorial com contaminação ambiental, uma vez que a cidade de Wuhan conta com um grande e importante laboratório de virologia ^(7,13). Outra hipótese seria a transmissão zoonótica direta ou transmissão por meio de um hospedeiro intermediário. Sugeriu-se, ainda, que a fonte de infecção seriam morcegos, pois é bem estabelecido que esses quirópteros são hospedeiros de alguns vírus de importância zoonótica, dentre os quais alguns tipos de coronavírus ^(1,3-7,13).

Posteriormente estabeleceu-se que a transmissão do novo coronavírus ocorre através da inalação de partículas contaminadas com o vírus expelidas por fala, tosse e espirros, principalmente em ambientes fechados e com pouca ou nenhuma ventilação. A transmissão pode ocorrer, hipoteticamente, por contato com superfícies que tenham sido contaminadas por algum portador sintomático ou assintomático do vírus, ou mesmo pelo uso compartilhado de objetos contaminados ^(14,15). Após isolamento e análise molecular de amostras dos primeiros casos ocorridos em Wuhan, verificou-se que esse novo coronavírus tinha alta homologia com o vírus que causou o surto de 2002, o SARS-CoV, em função dessa homologia molecular, foi denominado como SARS-CoV-2 ⁽⁷⁾.

Em termos fisiopatológicos está bem estabelecido que o processo de invasão celular pelo SARS-CoV-2, ocorre por meio da ligação de uma proteína (proteína S) do vírus com os receptores de enzima conversora de angiotensina II (ACE II) presente nas células de vários órgãos humanos, principalmente rins, pulmões, intestinos, além do sistema cardiovascular e nervoso ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. O processo de invasão é similar entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, porém este último apresenta uma maior afinidade aos receptores da enzima conversora de angiotensina - ACE II. Além disso, outra proteína, transmembrana serina protease II (TMPRSS II), está envolvida no processo de invasão celular pelo SARS-CoV-2. A TMPRSS II promove a clivagem da proteína S e ativação de glicoproteínas que facilitam a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira. Estabelecida a infecção pelo SARS-CoV-2, há uma desregulação do processo inflamatório no tecido endotelial e a formação de trombos ^(14,16-20). A resposta imunológica à infecção pelo SARS-CoV-2 é marcada por baixos níveis de interferon I e II (IFN-I e IFN-II) e altos níveis de interleucina 6 (IL-6). Em determinados pacientes essa resposta imunológica é hiperestimulada, com manifestações sistêmicas e agravamento do quadro clínico do paciente, o que leva o quadro, comumente conhecido como “tempestade de citocinas”, com ativação de vários mecanismos imunológicos

celulares mediados por citocinas inflamatórias ^(14,16-20). A doença resultante a partir da infecção pelo SARS-CoV-2 foi denominada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como Covid-19, nome advindo da fusão dos termos “Corona”, “Vírus”, “Doença”. A inserção de e 19 foi decorrente ao ano de 2019, quando foram relatados os primeiros casos de infecção pelo SARS-CoV-2 ⁽²¹⁾.

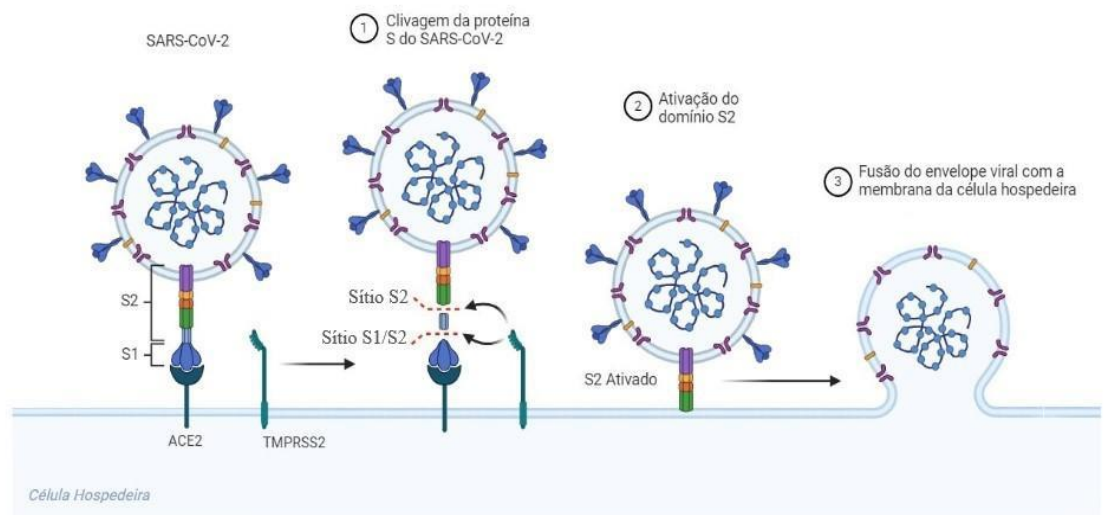


Figura 1 – Representação do processo de invasão do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro. Adaptado a partir de ^(22,23) (Esquema construído com BioRender®).

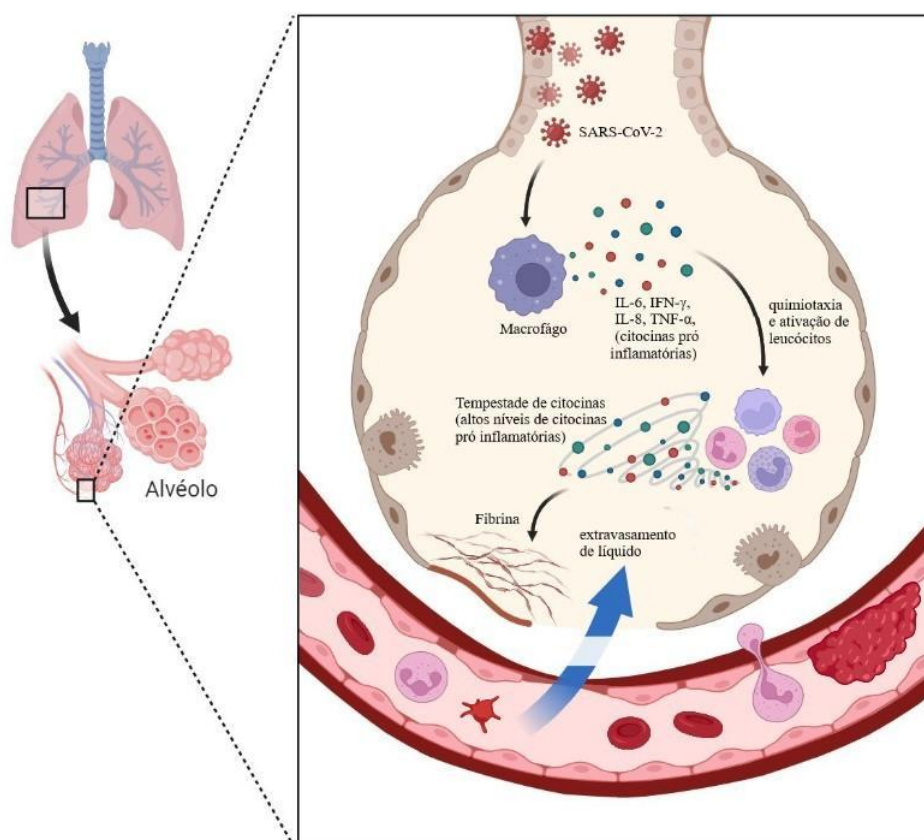


Figura 2 - Representação do processo de resposta imunológica hiperestimulada (“Tempestade de Citocinas”) na Covid-19. Adaptado a partir de ^(20,22-26) (Esquema construído com BioRender®).

1.1 - Disseminação, Estratégias de Controle e Cenário no Brasil.

Após os primeiros casos relatados em Wuhan, a nova doença começa a se disseminar durante a primeira quinzena de janeiro de 2020. Inicialmente, Tailândia e Japão reportam os primeiros casos de Covid-19 ⁽²⁷⁾. Ao final de janeiro, outros casos foram relatados na Coreia do Sul e, também, nas províncias chinesas de Guangdong, Beijing, Shanghai, além de um aumento expressivo em Hubei, província onde situa-se a cidade de Wuhan ⁽²⁷⁾. Na Europa, os primeiros casos foram diagnosticados na Itália ao final de janeiro ⁽²⁸⁾ e na França no começo de fevereiro de 2020, sendo relatado que 5 cidadãos chineses realizavam turismo, dos quais um idoso de 80 anos foi a óbito ⁽²⁹⁾. Já no Brasil o primeiro caso foi confirmado pelo Ministério da Saúde ^(15,30) em 26/02/2020 em um indivíduo do sexo masculino com 61 anos, morador da cidade de São Paulo (SP), com histórico de viagem para a Itália e retorno recente ao país ^(3,30).

O primeiro óbito foi registrado no dia 12/03/2020 em São Paulo/SP, seguindo-se várias mortes por Covid-19 nos dias 15, 16, e 17 de março, ocorridas nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro ⁽³¹⁾. Após a instalação em grandes metrópoles do país, a Covid-19 dispersou-se para todos os Estados e Municípios brasileiros. No Município de Assis, o primeiro caso, que resultou também no primeiro óbito, foi registrado em 31/03/20 em uma paciente do sexo feminino de 82 anos, portadora de comorbidades e histórico de viagem a São Paulo ⁽³²⁻³⁵⁾.

Após o estabelecimento da pandemia de Covid-19 no Brasil em 2020, na ausência de métodos terapêuticos efetivos, foram, inicialmente adotadas medidas profiláticas de prevenção e controle de transmissão por métodos não farmacológicos, como uso de máscaras, medidas de restrição de mobilidade (“lockdown”), atividades e trabalho por via remota (“home office”), a higiene das mãos e uso de álcool em gel ⁽³⁶⁾.

Posteriormente, no início de 2021, foram iniciados estudos quanto à vacinação em grandes amostras de indivíduos, buscando, dessa forma, avaliar a efetividade da imunização em massa da população, buscando estabelecer a “imunidade de grupo ou rebanho” ⁽³⁷⁾. No Brasil destacaram-se dois grandes estudos epidemiológicos, com relação à efetividade das vacinas disponíveis no País. Na cidade de Serrana, São Paulo, o estudo foi realizado pela equipe do Instituto Butantan Outro estudo foi cidade de Botucatu, São Paulo, organizado pela equipe da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, em parceria com o Ministério da Saúde, sob coordenação do Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Em Serrana, os voluntários do estudo foram vacinados exclusivamente com o imunizante CoronaVac (Sinovac®/Butantan). Em maio de 2021, tiveram o esquema vacinal completo 27.160 munícipes, 95,7% do público alvo e 59,5% da população da cidade. Em Serrana, de acordo com os pesquisadores à frente do estudo, os resultados mostraram que vacinação de 75% do público alvo, correspondente a 45% da população, foi suficiente para controlar a transmissão viral dentro do Município, com diminuição de 80% dos casos sintomáticos, 86% de hospitalizações e 95% de óbitos ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Na cidade de Botucatu, os participantes do estudo receberam o imunizante Covishield (AstraZeneca®/Fiocruz), em maio de 2021. Cerca de 65 mil moradores da cidade receberam a primeira dose da vacina e em agosto, a segunda dose. De acordo com os dados divulgados pela Prefeitura Municipal de Botucatu, após a primeira dose houve queda de 80% no número de casos positivos para Covid-19 e de 86,7% de formas mais graves que necessitariam de hospitalizações ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Segundo dados do Ministério da Saúde, até o término de 2022 foram confirmados 36.331.281 casos e 693.853 óbitos por Covid-19 no Brasil, tendo como piores índices as datas de 03/02/2022 onde foram notificados 298.408 novos casos e 08/04/21, quando registrou-se 4.249 óbitos por Covid-19, em um único dia ^(44,45). Porém a vacinação em todo país concorreu decisivamente para o controle da pandemia, reduzindo expressivamente o número diário de casos e de óbitos, evidenciado o papel importante da vacinação em massa da população, como um dos fatores mais fundamentais para conter a incidência e reduzir a mortalidade pela doença ⁽⁴⁶⁾.

No contexto da importância das vacinas, vale mencionar, com relação à situação vacinal da população brasileira até o fim do ano de 2022, os dados do Ministério da Saúde ⁽⁴⁶⁾ mostram que, cerca de 189.612.514 brasileiros receberam a primeira dose das vacinas disponíveis no país: ChAdOx1-S (Astrazeneca), CoronaVac (Sinovac), Ad26.COV2.S (Janssen) e BNT162b2 (Pfizer) e cerca de 167.263.428 pessoas receberam a segunda dose. Quanto às doses de reforço foram aplicadas no Brasil cerca de 160.160.004 de doses ⁽⁴⁶⁾.

Apesar da inegável importância da vacinação em massa da população, há, entretanto, um fator preocupante no atual cenário da Covid-19, que se refere ao surgimento e o avanço de novas cepas variantes do SARS-CoV-2, que apresentam maior capacidade de disseminação e, eventualmente maior virulência, como as variantes Delta e Ômicron ^(47,48). O surgimento de cepas variantes é um fenômeno probabilisticamente possível, visto que os vírus de maneira geral sofrem mutações. Estas mutações podem levar a formação de grupos genéticos ou a formação de novas linhagens e sub linhagens. Estas variantes, podem apresentar diferentes capacidades do vírus originalmente identificado, podendo ser mais virulentas, infectantes ou letais ^(47,48).

Desde os primórdios com as investigações de John Snow (1854) ^(49,50), buscando respostas para a incidência de casos de cólera em Londres até na atualidade, os estudos dos fatores que governam a frequência e distribuição das doenças nas comunidades humanas têm papel preponderante e fundamental importância no que concerne ao fornecimento de dados para as ações de planejamento, tratamento, prevenção e controle das diferentes afecções humanas. A inclusão de outras ciências, para uma análise interdisciplinar, tende a proporcionar uma visão mais ampla a fatores que estão envolvidos no binômio ser humano – doença. Neste contexto, o emprego da biogeografia agregado a estudos epidemiológicos permite correlacionar a dispersão e ocorrência de patologias, incluindo aspectos demográficos, comportamentais, geográficos específicos de cada localidade. Além disso,

somam-se aspectos das ações antrópicas como: o impacto causado pelas alterações no ambiente, adensamentos populacionais, migrações e mobilidade humana. Tais aspectos influenciam diretamente na distribuição e frequência de doenças, principalmente as infectocontagiosas^(51,52). Mais recentemente, deve-se, neste contexto, também considerar os impactos das mudanças climáticas e do meio ambiente como um fator adicional de exposição a novos patógenos, alteração dos ciclos sazonais de doenças e ciclos reprodutivos de vetores (53 - 55).

Neste contexto, busca-se com esse estudo analisar o perfil epidemiológico da Covid-19 no Município de Assis (São Paulo), considerando o número total de casos diagnosticados e confirmados por testes sorológicos e/ou moleculares, bem como analisar o efeito da imunização realizado na cidade. Busca-se, dessa forma, agregar um conjunto de informações e resultados que permitam às equipes de saúde incorporar, se necessário, novas estratégias de controle e profilaxia. Deve-se ainda, se ressaltar que, diferente das cidades de Serrana e Botucatu, que tiveram um esquema de imunização particular, por conta dos estudos de imunização em massa e pelo uso predominantemente de um único imunizante, no presente projeto serão analisados os resultados obtidos a partir de imunização heterogênea, no quesito tipo de vacina (fabricante), conforme disponibilizado pelo Plano Estadual de Imunização (PEI).

2 - Objetivo Geral

Realizar uma análise de diferentes parâmetros epidemiológicos a partir do total de casos com diagnóstico confirmado por testes sorológico e/ou molecular para Covid-19 registrados no Município de Assis (SP, Brasil)

2.1 - Objetivos Específicos

- Analisar a distribuição dos casos de Covid-19 por sexo, idade, evolução e desfecho dos casos
- Analisar os grupos vacinais, tipo de vacina recebido e taxa de infecção em cada um dos grupos pós vacinação
- Analisar a prevalência de comorbidades em indivíduos com Covid-19.
- Avaliar a ocorrência de casos e óbitos de Covid-19 em moradores com o esquema vacinal completo de duas doses.
- Analisar comparativamente o cenário pré-vacinação e pós vacinação dentro do Município observando a ocorrência, evolução e gravidade dos casos

3 - Metodologia

3.1 - Localização do Município de Assis

Assis/SP está localizada na região Oeste do Estado de São Paulo, Brasil. Com latitude 22°39'42" e a uma longitude 50°24'44". A cidade está inserida no Departamento Regional de Saúde IX - Marília/SP ⁽⁵⁶⁾. A população, em 2022, estimada pelo IBGE foi de 101.409 habitantes ⁽⁵⁷⁾.

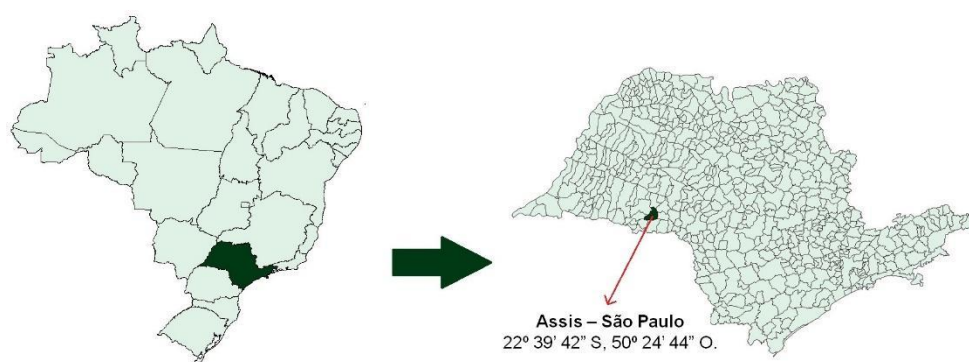


Figura 3 – Localização geográfica do Município de Assis/SP

Fonte: Software TabWin, DATASUS

3.2 - Coleta de Dados

O estudo foi realizado por meio da coleta de dados e análise exploratória dos casos de Covid-19 ocorridos no Município de Assis, no período entre 14ª semana epidemiológica de 2020 à 52ª semana epidemiológica de 2022, a partir de dados presentes nos sistemas openDataSUS, VacinaJa, boletins epidemiológicos estaduais, além de dados disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Assis. Os dados foram dispostos em planilhas a fim de realizar a categorização e agrupamento. Foram realizadas categorizações dos indivíduos por sexo, faixa etária, comorbidades, data da ocorrência, data da imunização, tipo de imunizante. Utilizando-se da data de ocorrência do caso, foi possível correlacionar o cenário anterior ao início da vacinação e pós vacinação do grupo ao qual o indivíduo está inserido, além de correlacionar a gravidade dos casos com o número de indivíduos com diagnóstico confirmado de Covid-19, e indivíduos hospitalizados (enfermarias ou UTI). Foram também avaliadas as ocorrências de casos de Covid-19 em moradores com o esquema vacinal completo, tentando indicar fatores comuns nos casos ocorridos.

3.3 - Análise Estatística

Os dados coletados foram organizados em planilhas de formato .csv (*Comma Separated Values*, em inglês) no software Microsoft Excel (2019). Posteriormente, cada planilha foi trabalhada individualmente, de acordo com o tipo de análise a ser realizada.

A partir das análises da distribuição dos casos de Covid-19 por meio de diferentes parâmetros (Tabela 1), foram realizadas métricas de estatística descritiva, com extração de valores como mínimos e máximos, média e desvio-padrão. Os dados foram tabulados e combinados com análises gráficas (e.g., gráficos boxplot, histogramas) visando conhecer a situação epidemiológica da Covid-19 no município de Assis.

Tabela 1. Exemplo de lista de parâmetros considerados na construção do banco de dados

Parâmetro
Idade
Marca da vacina
Portador de comorbidade
Sexo
Data do óbito
Sintomas

As análises, bem como o processamento dos resultados, foram realizadas no R 4.3.1 (R Core Team, 2023), por meio de pacotes voltados para análise de dados como *DataExplorer* (Cui, 2020), *dplyr* (Wickham et al., 2021) e *ggplot2* (Wickham, 2016) ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Para o cálculo de incidência (T.I) foi utilizado a fórmula.

$$T.I = \frac{n^{\circ} \text{ de indivíduos positivos}}{n^{\circ} \text{ de indivíduos susceptíveis}} \times (10^n)$$

Para o cálculo da mortalidade (T.M) foi utilizada a fórmula.

$$T.M = \frac{n^{\circ} \text{ de óbitos pela doença}}{\text{População no meio no período}} \times (10^n)$$

Foram computados apenas os casos ocorridos no ano específico e não o total cumulativo.

4 - Resultados

Ao final do ano de 2022, o Município de Assis, totalizou 31.999 casos confirmados por testes laboratoriais e 478 óbitos, com 7 picos de incidência (Figura 4).

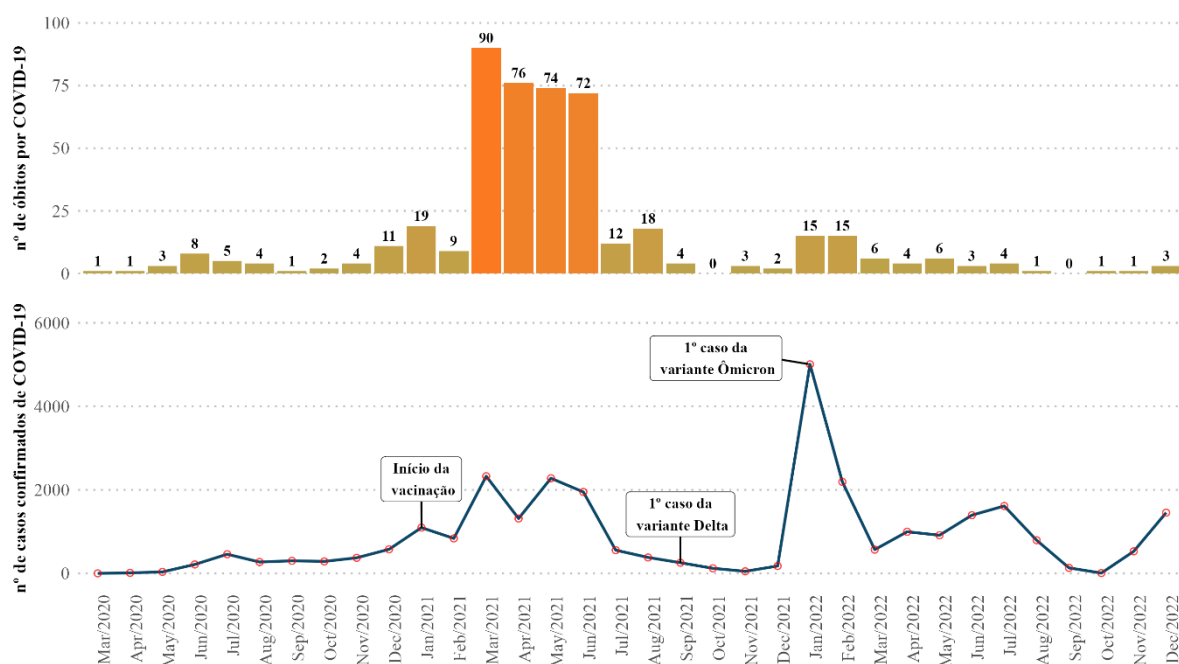


Figura 4. Variação do número de casos diagnosticados e óbitos por Covid-19 em Assis, no período de 2020 a 2022.

Fonte: Autoria própria

Dentro do período de estudo, destaca-se o mês de março de 2021, período em que se registou o maior número de mortes ($n=90$). O mês com maior número de casos confirmados foi janeiro de 2022 ($n= 5007$), vinculado à variante Ômicron. A mortalidade total no período de 2020 a 2022 foi de 4,65%. Houve uma maior ocorrência de casos de Covid-19 em indivíduos adultos com idade entre 30 e 40 anos de idade ($n= 5804$) (Tabela 2 e Figura 5).

Tabela 2. Distribuição dos casos de Covid-19 em Assis por grupos etários.

	2020	2021	2022
Criança	4,17%	6,89%	10,62%
Adolescente	3,66%	5,22%	6,84%
Adulto	92,17%	87,89%	82,52%
Idoso	0,00%	0,00%	0,02%

Fonte: Autoria própria

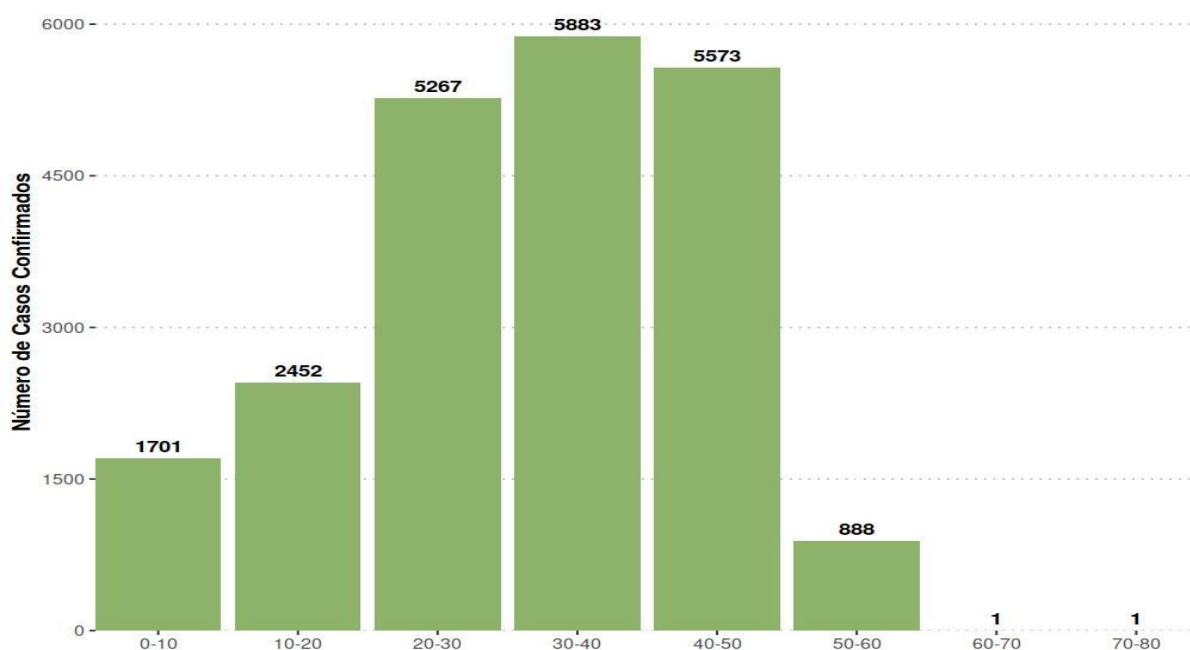


Figura 5. Distribuição de casos confirmados por faixa etária.

Fonte: Autoria própria

Em relação aos percentuais de ocorrência de Covid-19 por sexo, durante todo o período de observação, houve um maior número de casos em mulheres, conforme se verifica pelos dados apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Distribuição de casos e óbitos de Covid-19 em Assis no período de 2020 a 2022.

	Casos	Óbitos
Feminino	56,37%	40,38%
Masculino	43,63%	59,62%

Fonte: Autoria própria

Tabela 4. Distribuição dos casos de Covid-19 em Assis por sexo por ano.

	2020	2021	2022
Feminino	55,80%	53,52%	58,54%
Masculino	44,20%	46,48%	41,46%

Fonte: Autoria própria

Dentre os sintomas mais comuns apresentados por pessoas cujo testes foram positivos, incluem-se as manifestações respiratórias como: coriza, dor de garganta e tosse, além de dores

de cabeça. Dentre todos os casos confirmados 10,43% eram de indivíduos assintomáticos (Tabela 5). Do total de assintomáticos (n=3146), houve uma maior detecção (56,3%) nesses pacientes no ano de 2022.

Tabela 5. Percentuais de sintomas relatados em casos positivos por ordem decrescente de frequência.

Sintomas	(%)
Tosse	56,04
Dor de Cabeça	41,98
Dor de Garganta	40,60
Coriza	36,82
Febre	33,19
Outros	32,81
Assintomático	10,43
Dispneia	7,94
Perda de Paladar	7,69
Perda de Olfato	7,15

Fonte: Autoria própria

Em relação aos pacientes com comorbidades, da totalidade, apresentaram maiores frequências as comorbidades: diabetes, doenças cardíacas e doenças respiratórias (Tabela 6). O grupo de gestantes cujo contraíram Covid-19 foi (n=133) e puérperas (n=12).

Em relação aos óbitos, se registrou um maior percentual de óbitos em indivíduos do sexo masculino, tanto em análise do total do tempo observado (Tabela 3), quando ano a ano, em 2020, 70% dos óbitos, em 2021 foram 57,37% e em 2022, 67,24%. Dentre todo o período, destaca-se o percentual de óbitos em homens idosos da faixa entre 80 a 89 anos, com 22,41% do total de óbitos de 2022 (Tabela 8). Entre as mulheres se destaca o percentual da faixa entre 70 a 79 anos correspondente a 17,24% dos óbitos ocorridos em 2022 (Tabela 7).

Tabela 6. Percentuais de comorbidades em pacientes com teste positivo para Covid-19 por ordem decrescente de frequência.

Comorbidade	%
Diabetes	25,45
Doenças Crônicas Cardíacas	25,16
Doenças Respiratórias Crônicas Descompensadas	19,24
Outros	9,69
Obesidade	8,24
Gestante	3,86
Imunodepressão	3,83
Portador de Doença Cromossômica ou estado de Fragilidade Imunológica	2,15
Doenças Renais Crônicas	2,03
Puérpera	0,35

Fonte: Autoria própria

Tabela 07. Percentual e número total de óbitos ocorridos em Assis em indivíduos do sexo feminino por grupo etário e faixa etária.

Grupo Etário	Faixa Etária	2020		2021		2022	
		%	n	%	n	%	n
Adulto	20-29	2,50	01	0,79	03	0,00	00
	30-39	0,00	00	1,58	06	1,72	01
	40-49	0,00	00	3,68	14	0,00	00
	50-59	5,00	02	8,95	34	1,72	01
Idoso	60-69	7,50	03	11,84	45	1,72	01
	70-79	7,50	03	7,11	27	17,24	10
	80-89	7,50	03	6,84	26	8,62	05
	90-100	0,00	00	1,84	07	1,72	01
	Total	30,00	12	42,63	162	32,75	19

Fonte: Autoria própria

Tabela 08. Percentual e número total de óbitos ocorridos em Assis em indivíduos do sexo masculino por grupo etário e faixa etária.

Grupo Etário	Faixa Etária	2020		2021		2022	
		%	n	%	n	%	n
Adulto	20-29	2,50	01	1,32	05	0,00	00
	30-39	5,00	02	4,21	16	1,72	01
	40-49	5,00	02	6,84	26	3,45	02
	50-59	7,50	03	13,16	50	6,90	04
Idoso	60-69	15,00	06	13,42	51	10,34	06
	70-79	20,00	08	11,84	45	18,97	11
	80-89	12,50	05	5,79	22	22,41	13
	90-100	2,50	01	0,79	03	3,45	02
	Total	70,00	28	57,36	218	100	67,25

Fonte: Autoria própria

Tabela 09. Percentual e número total de óbitos ocorridos em Assis por faixa etária e grupo etário.

Grupo Etário	Faixa Etária	2020		2021		2022	
		%	n	%	n	%	n
Adulto	20-29	5,00	02	2,11	08	0,00	00
	30-39	5,00	02	5,79	22	3,45	02
	40-49	5,00	02	10,53	40	3,45	02
	50-59	12,50	05	22,11	84	8,62	05
Idoso	60-69	22,50	09	25,26	96	12,07	07
	70-79	27,50	11	18,95	72	36,21	21
	80-89	20,00	08	12,63	48	31,03	18
	90-100	2,50	01	2,63	10	5,17	03
	Total	100	40	100	380	100	58

Fonte: Autoria própria

Não foram registrados óbitos de crianças ou adolescentes por Covid-19 no período observado. O indivíduo mais jovem a falecer por Covid-19 tinha 20 anos de idade, em novembro de 2020 e o mais velho foi uma mulher de 98 anos, cujo óbito foi registrado em janeiro de 2022. Durante todo período houve uma maior ocorrência de óbitos em indivíduos idosos, sendo registrado um maior percentual em indivíduos das faixas etárias de 70 a 79 e 80 a 89 anos, ambos no ano de 2022 (Tabela 9).

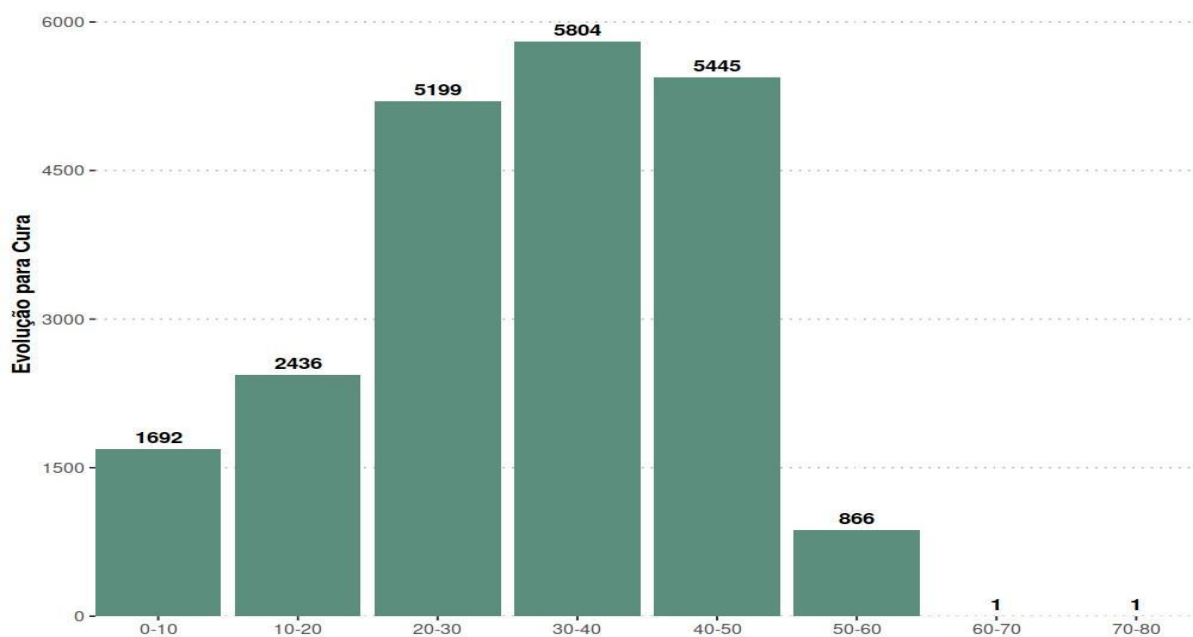


Figura 6. Distribuição dos casos que se recuperam por faixa etária.

Fonte: Autoria própria

A vacinação foi iniciada em janeiro de 2021, sendo realizada conforme a regulamentação do Plano Estadual de Imunização (PEI). As vacinas foram recebidas em lotes limitados. A administração das vacinas foi realizada conforme os grupos indicados (etários, profissionais e de condições específicas de saúde), seguindo a mesma tendência da situação epidemiológica nacional. Após uma intensiva campanha de vacinação, houve melhora dos índices de hospitalizações e óbitos ao final de 2022. Cerca de 91,68% da população da cidade (101.409 habitantes – IBGE ⁽⁵⁷⁾) já havia sido imunizada com, pelo menos, uma dose e 85,83% com duas doses. Além disso, foram aplicadas 88.695 dentre as doses de reforço e doses adicionais (Tabela 10).

Tabela 10. Total de doses aplicadas durante o período de vacinação no Município de Assis

1ª Dose (D1)	2ª Dose (D2)	Dose Única (DU)	Reforço (R)	2º Reforço (2R)	3º Reforço (3R)	Dose Adicional (DA)	Total Aplicado
92.977	87.048	1.837	59.722	26.617	2.075	281	286.882

Fonte: Autoria própria

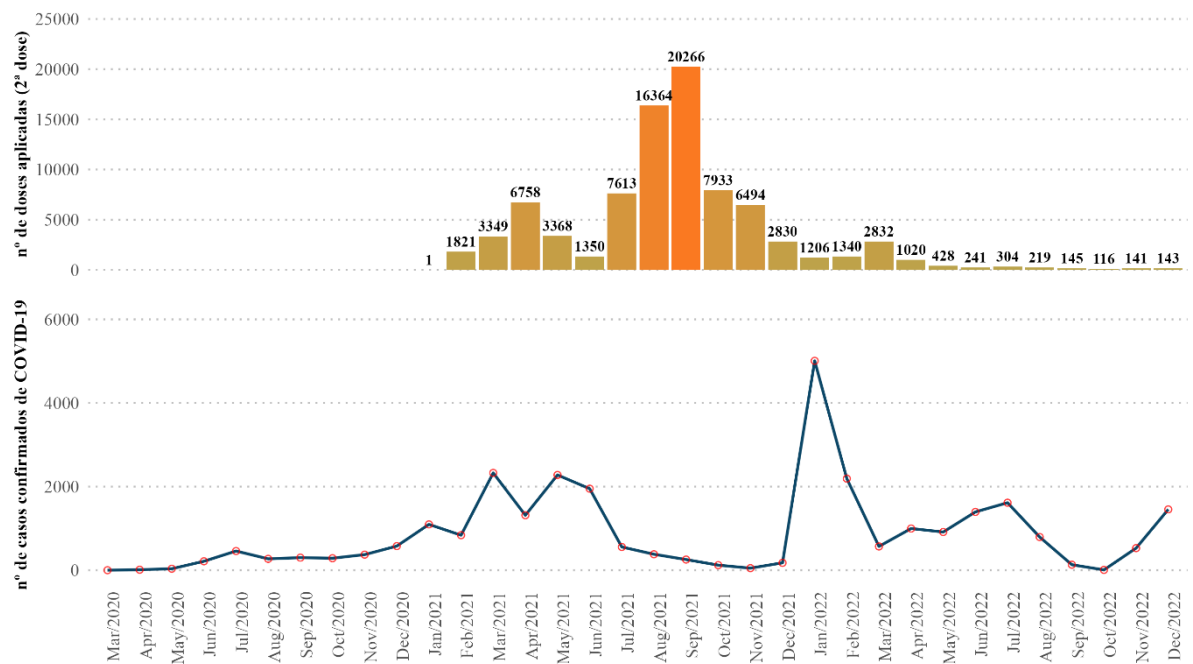


Figura 7. Relação entre o esquema primário de vacinação e a incidência de casos de Covid-19.

Fonte: autoria própria.

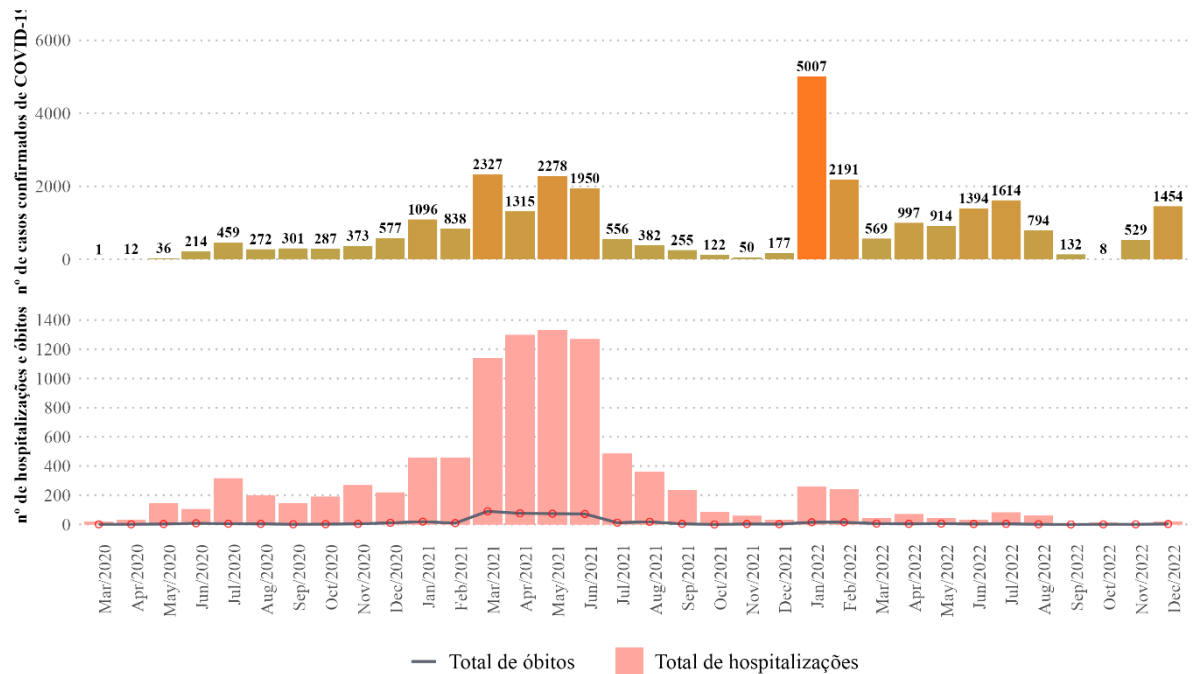


Figura 8. Distribuição de casos, hospitalizações e óbitos no Município de Assis no período de 2020 a 2022

Fonte: autoria própria.

Tabela 11. Total de doses aplicadas por faixa etária sem definição de laboratório de origem

Faixa Etária	1ª Dose (D1)	2ª Dose (D2)	Dose Única (DU)	D2 + DU	Cobertura	Reforço (R)	2º Reforço (2R)	3º Reforço (3R)
06 Meses a 02 Anos	175	59	0	59	1.94%	0	0	0
3 a 11 Anos	6.661	4.875	0	4.875	42.53%	56	0	0
12 a 17 Anos	8.065	7.177	0	7.177	93.88%	2.463	22	0
18 a 19 Anos	2.449	2.294	16	2.310	91.12%	1.135	211	0
20 a 24 Anos	7.347	6.854	54	6.908	100.61%	3.987	1.149	1
25 a 29 Anos	7.373	6.996	77	7.073	93.88%	4.546	1.122	5
30 a 34 Anos	7.583	7.254	59	7.313	83.95%	4.779	1.292	1
35 a 39 Anos	6.355	6.059	1.175	7.234	84.57%	5.140	1.503	7
40 a 44 Anos	6.991	6.803	678	7.481	93.01%	5.297	2.083	22
45 a 49 Anos	6.567	6.365	153	6.518	90.02%	4.856	2.139	4
50 a 54 Anos	6.380	6.280	95	6.375	91.45%	4.823	2.283	12
55 a 59 Anos	6.483	6.320	66	6.386	96.17%	5.007	2.650	17
60 a 64 Anos	5.836	5.735	29	5.764	97.60%	5.195	2.995	413
65 a 69 Anos	4.716	4.661	6	4.667	97.94%	4.220	2.889	457
70 a 74 Anos	3.496	3.464	4	3.468	98.78%	3.119	2.374	594
75 a 79 Anos	2.513	2.478	2	2.480	100.98%	2.215	1.717	493
80 e mais	3.126	3.047	2	3.049	92.53%	2.597	2.054	528
Total geral	92.116	86.721	2.416	89.137	84.76%	59.435	26.483	2.554

Fonte: Autoria própria

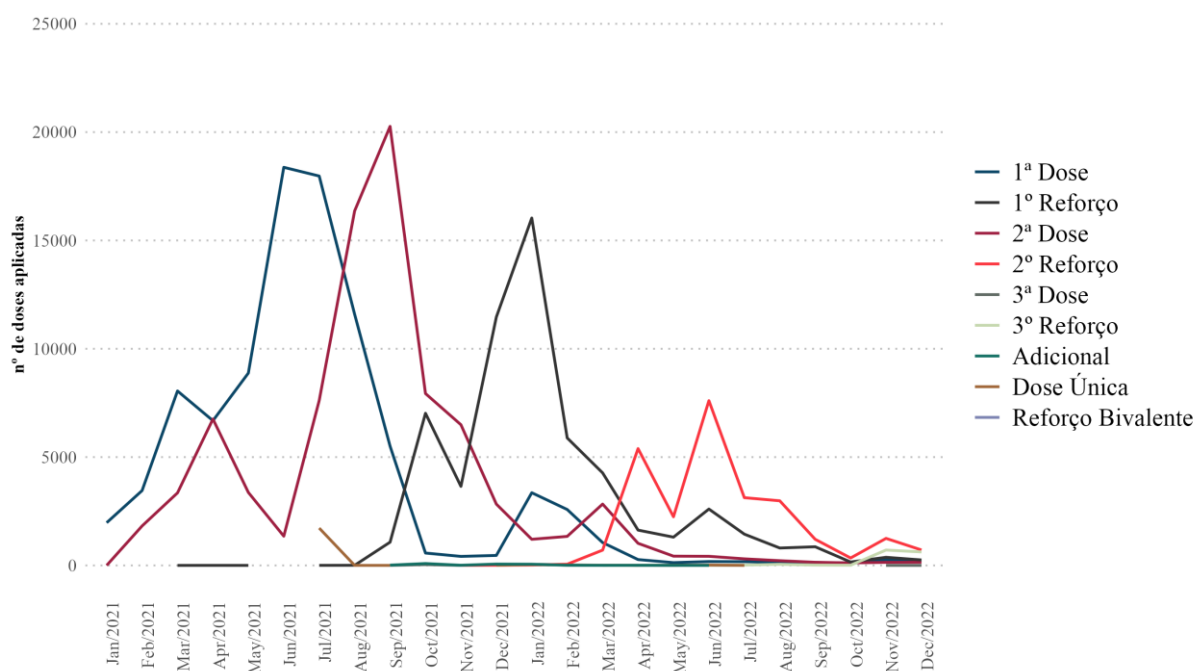


Figura 9. Distribuição de doses aplicadas por tipo de dose até dez/2022.

Fonte: Autoria própria.

Dentre indivíduos do sexo masculino destaca-se a cobertura vacinal do grupo entre 40 a 64 anos com imunizante CoviShield (AstraZeneca) (Figura 10), CoronaVac (Sinovac) no grupo etário entre 20 a 34 anos (Figura 11) e ampla cobertura do grupo de adolescentes de 12 a 17 anos com Pfizer (Figura 13).

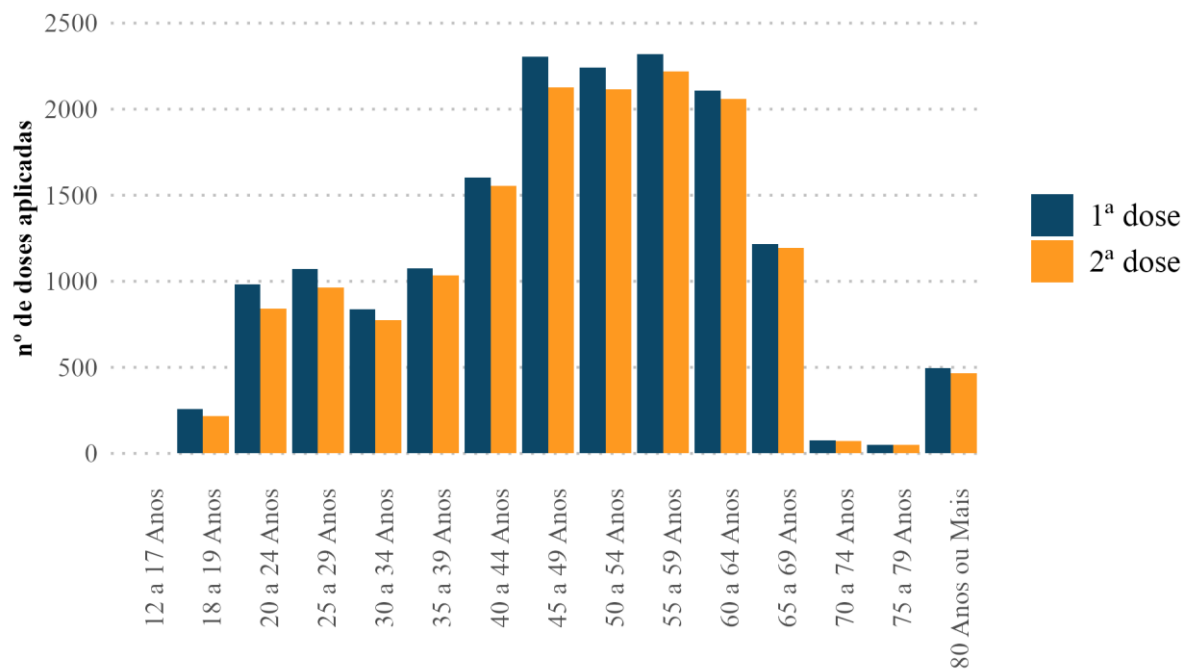


Figura 10. Distribuição de doses de AstraZeneca em indivíduos do masculino por faixa etária.

Fonte: Autoria própria

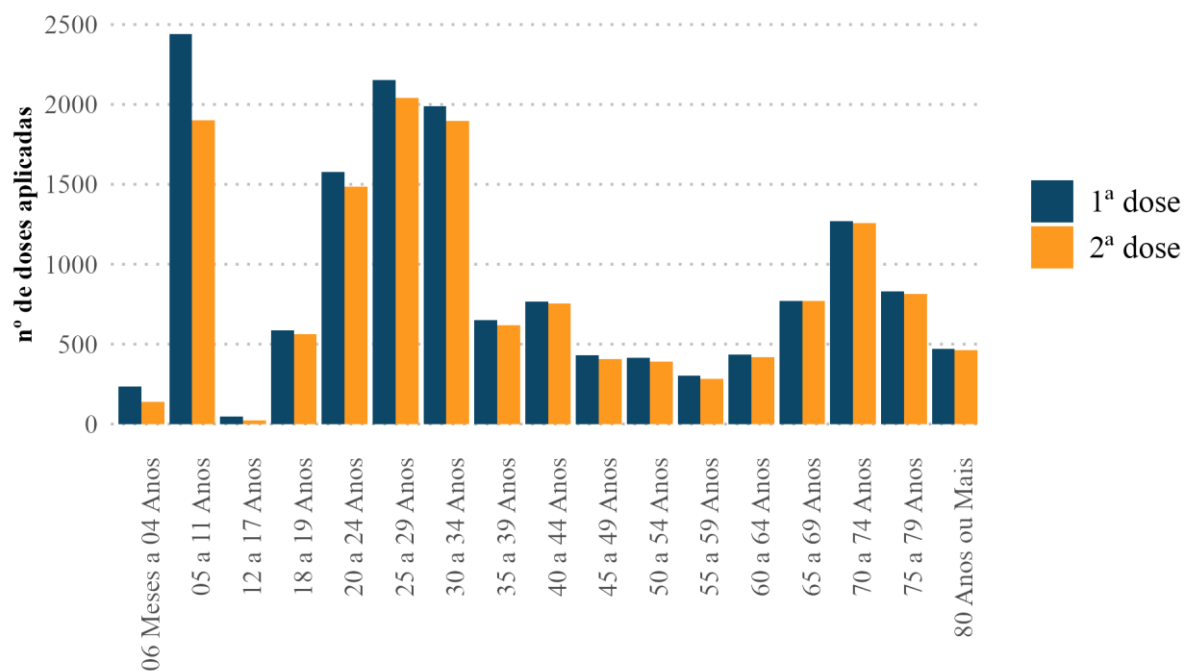


Figura 11. Distribuição de doses de CoronaVac em indivíduos do sexo masculino por faixa etária. **Fonte:** Autoria própria.

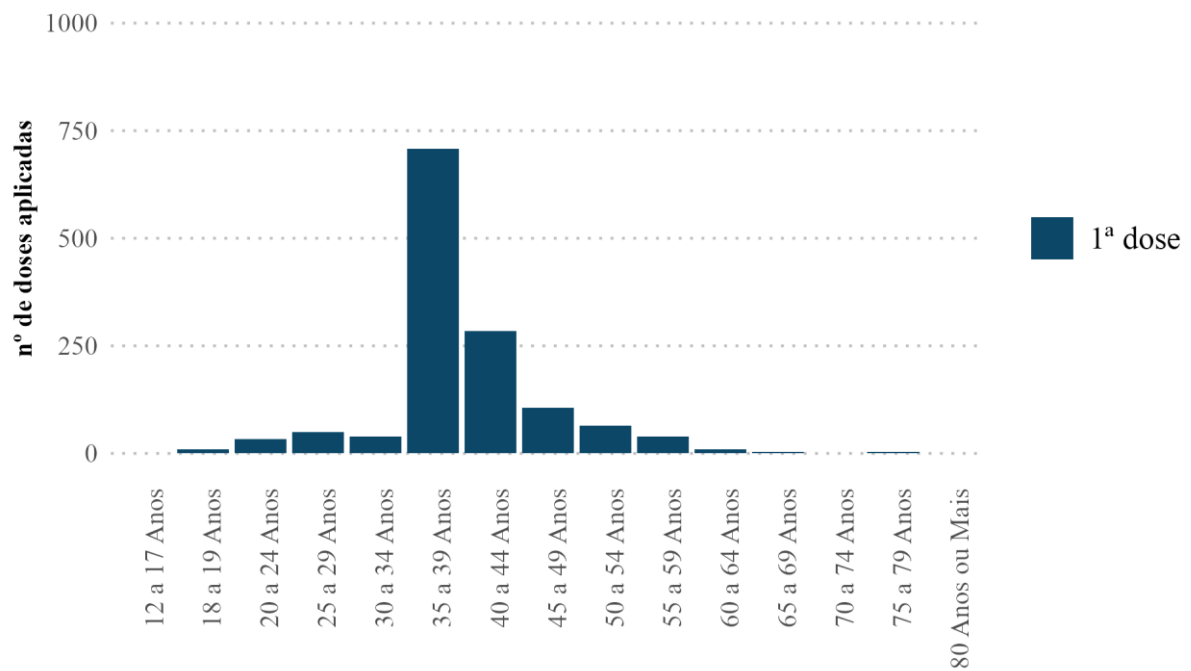


Figura 12. Distribuição de doses de Janssen em indivíduos do sexo masculino por faixa etária.

Fonte: Autoria própria

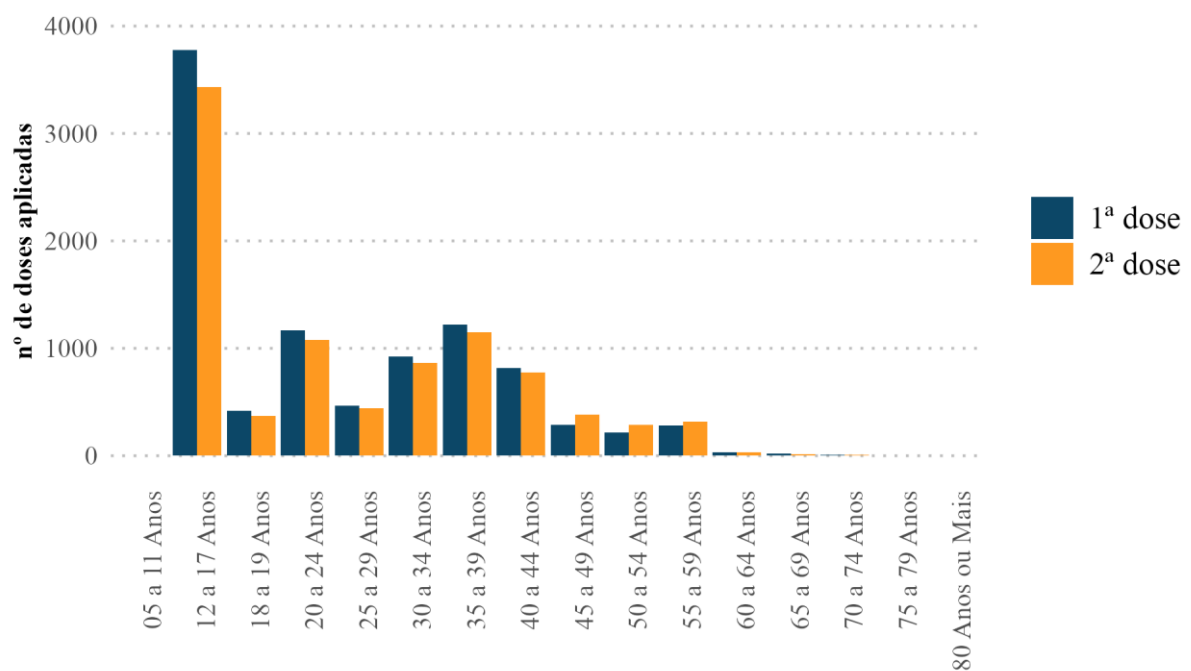


Figura 13. Distribuição de doses de Pfizer em indivíduos do sexo masculino por faixa etária.

Fonte: Autoria própria.

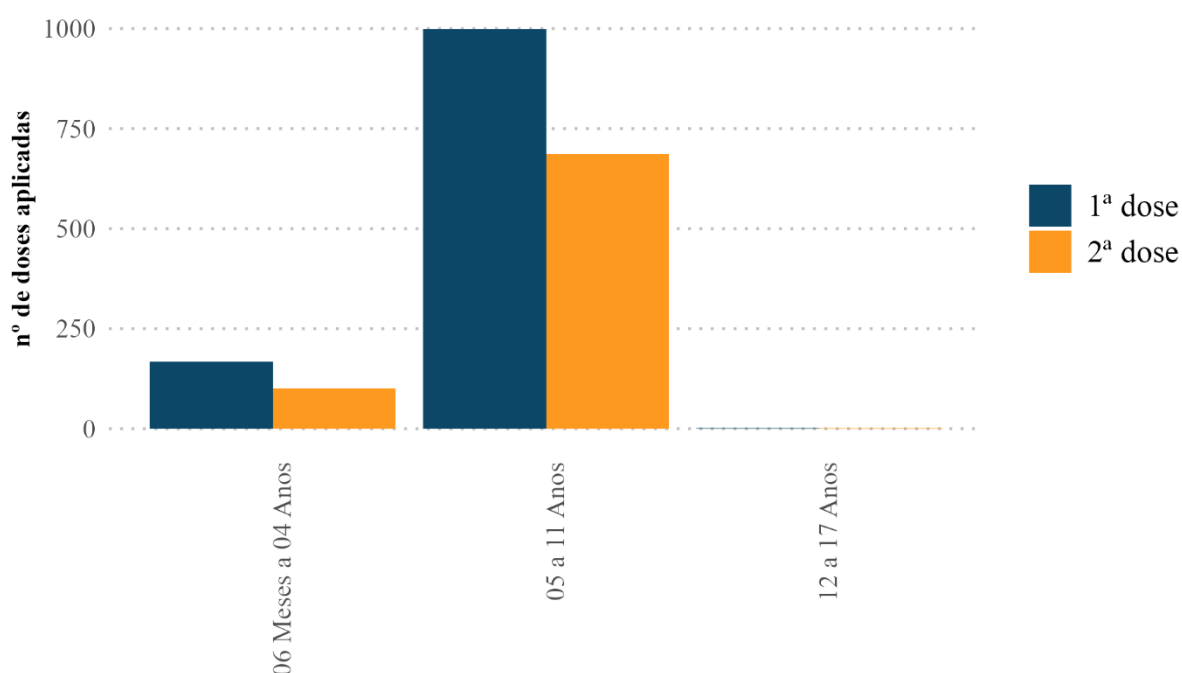


Figura 14. Distribuição de doses de Pfizer Baby e Pediátrica em indivíduos do sexo masculino.

Fonte: Autoria própria

Dentre a distribuição de doses para o público feminino, observa-se uma maior cobertura vacinal do imunizante Covishield (AstraZeneca) em mulheres adultas (40 a 64 anos) (Figura 15). Com o imunizante CoronaVac (Sinovac) há uma cobertura maior entre mulheres de 20 a 34 anos (Figura 16), já o imunizante Pfizer foi mais predominantemente aplicado em adolescentes dos 12 a 17 anos, conforme se verifica na Figura 18.

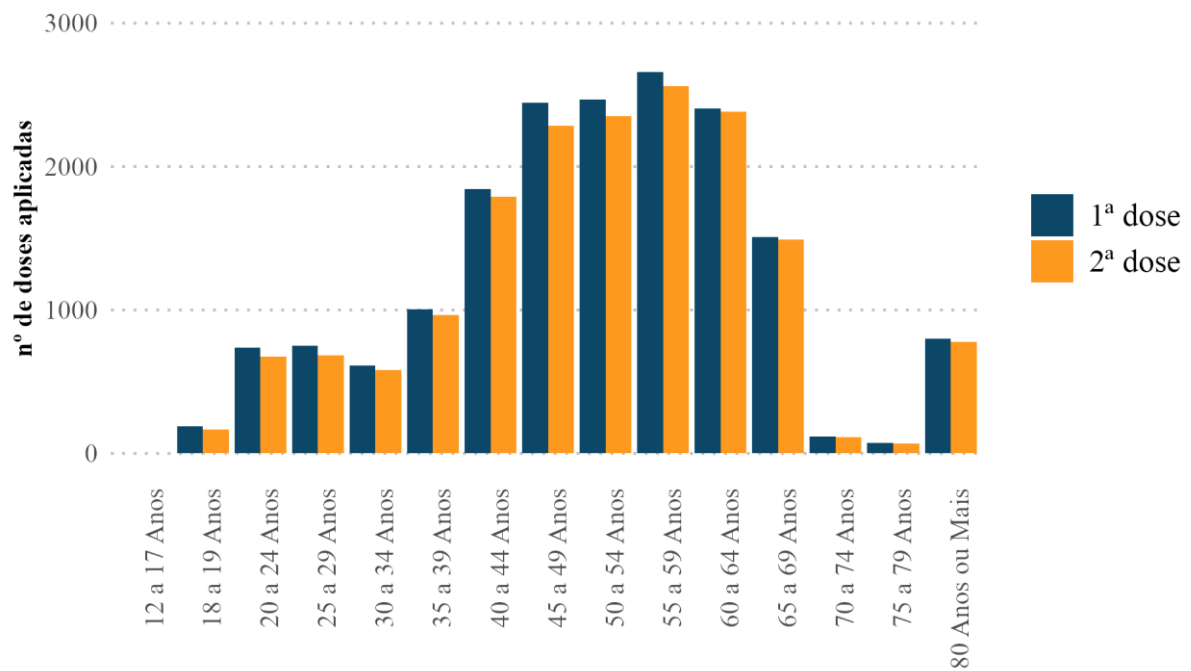


Figura 15. Distribuição de doses de AstraZeneca em indivíduos do sexo feminino por faixa etária. **Fonte:** Autoria própria

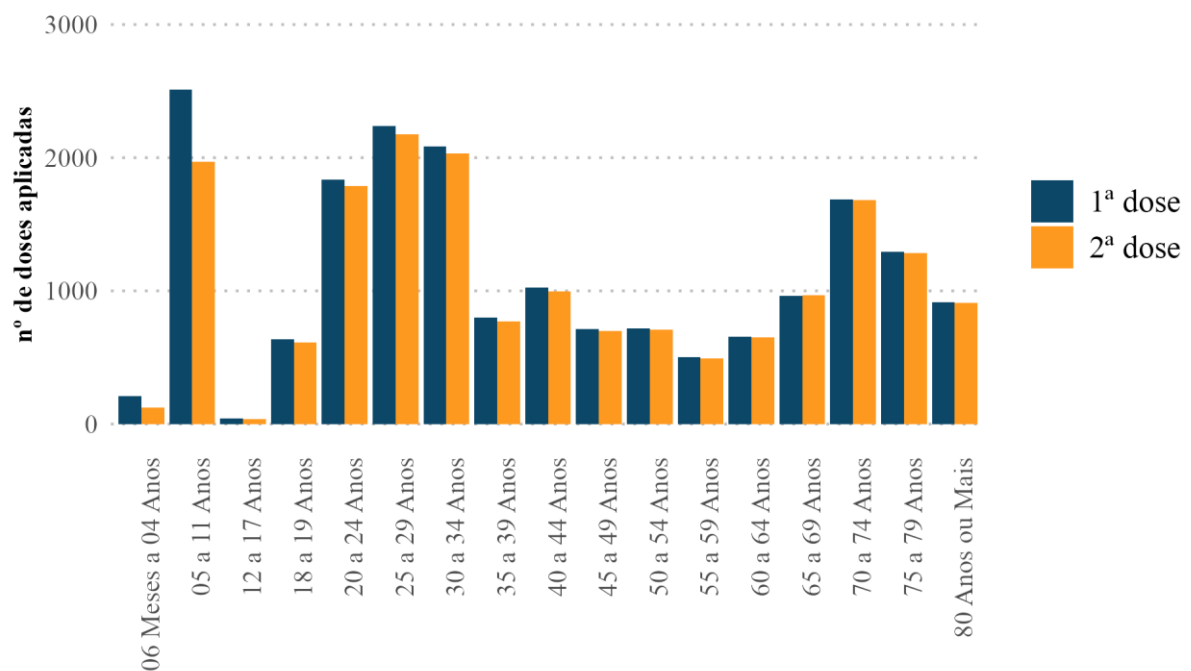


Figura 16. Distribuição de doses de CoronaVac em indivíduos do sexo feminino por faixa etária. **Fonte:** Autoria própria

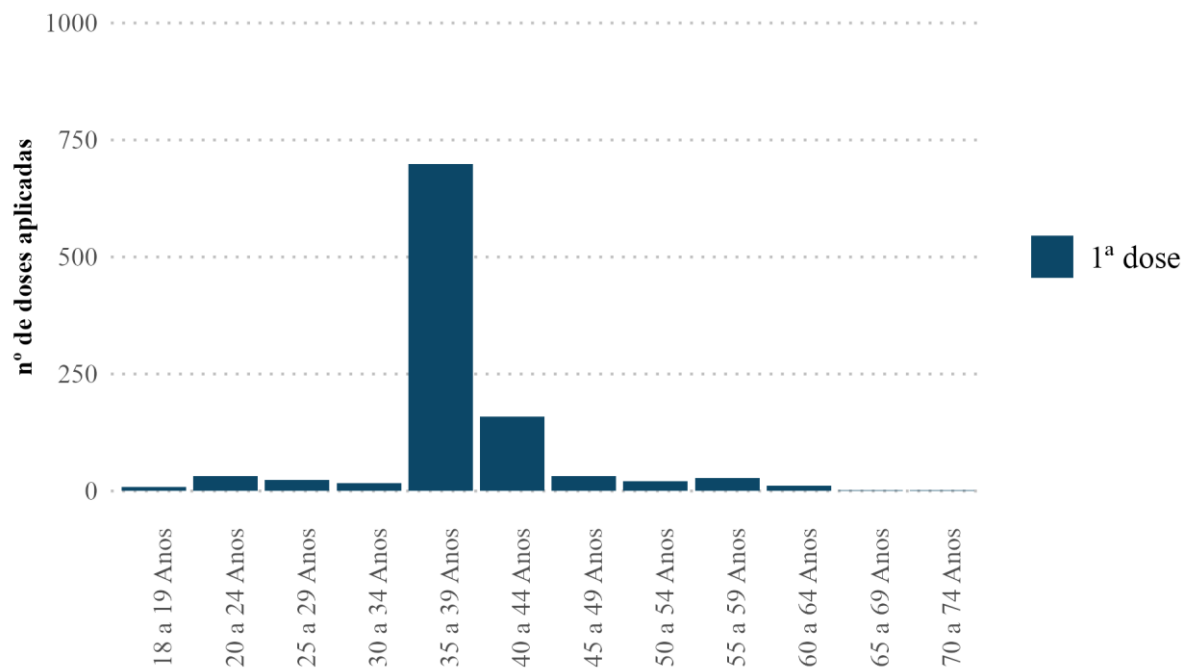


Figura 17. Distribuição de doses de Janssen em indivíduos do sexo feminino por faixa etária.

Fonte: Autoria própria

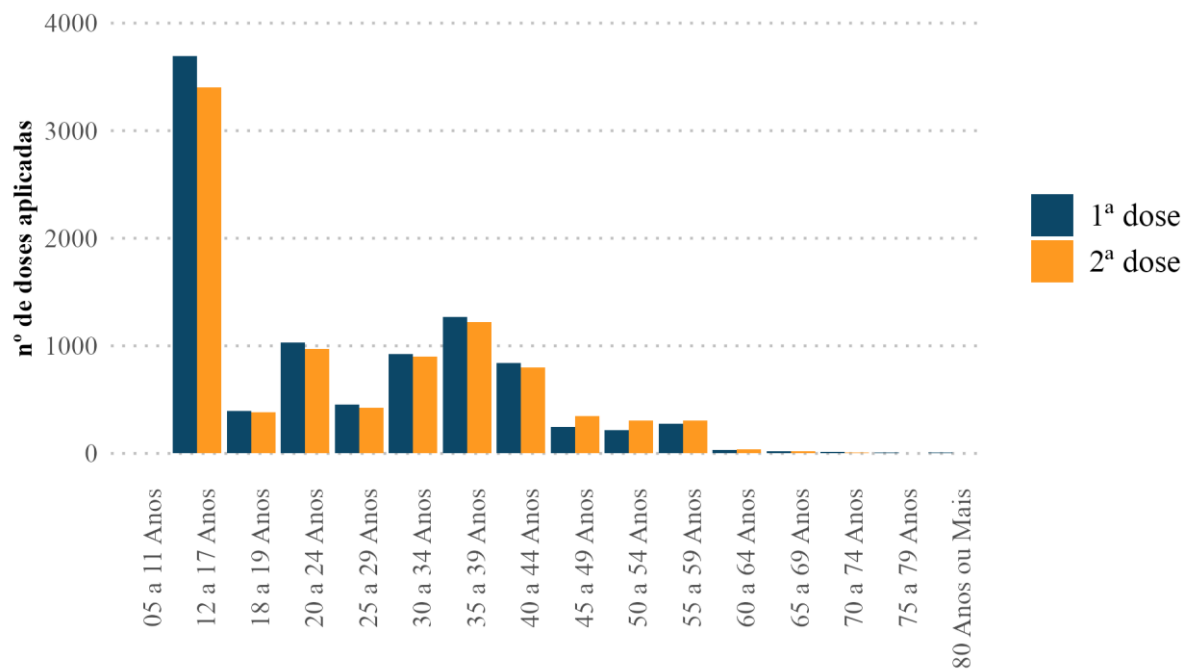


Figura 18. Distribuição de doses de Pfizer em indivíduos do sexo feminino por faixa etária.

Fonte: Autoria própria

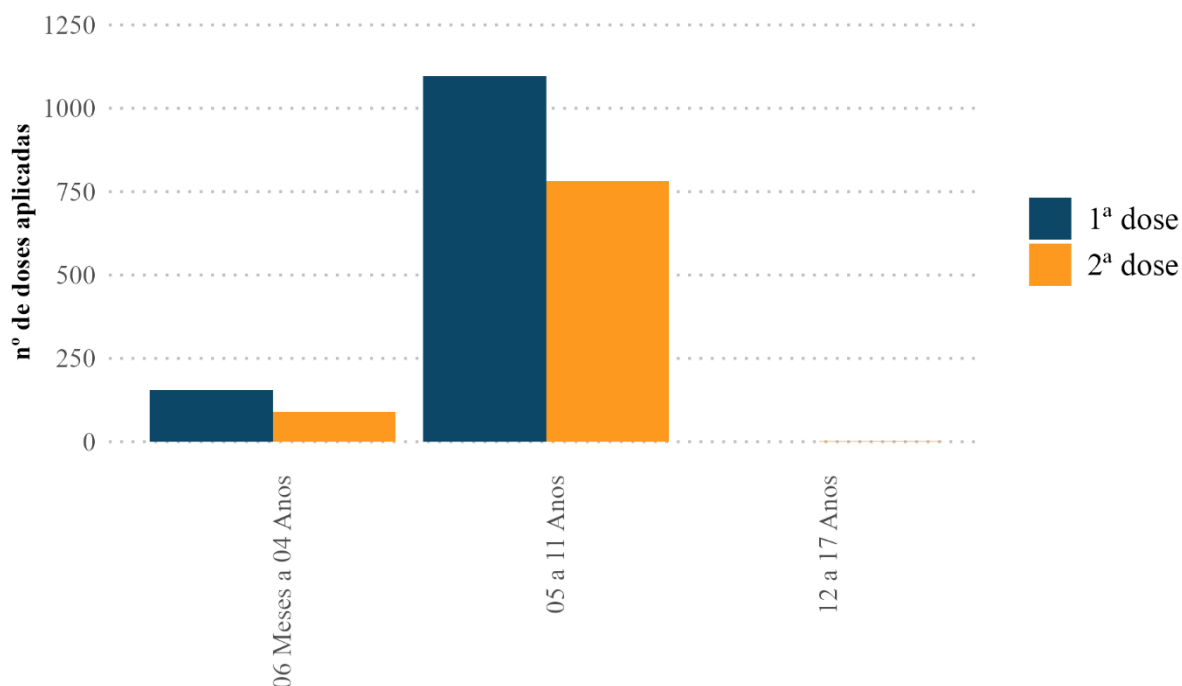


Figura 19. Distribuição de doses de Pfizer Baby e Pediátrica em indivíduos do sexo feminino.

Fonte: Autoria própria

No grupo de pessoas que tiveram Covid-19, após serem vacinadas, é possível identificar indivíduos de ambos os sexos com a imunização primária incompleta (Tabela 12), tanto no imunizante AstraZeneca e CoronaVac. O maior número de 2ª doses de Pfizer pode ser explicado, por que em certo momento da campanha de vacinação com falta de alguns imunizantes para segundas doses, foi autorizada a finalização do esquema primário com imunizante diferente do aplicado na primeira dose, vacinação heteróloga (Tabela 12).

Tabela 12. Distribuição de casos confirmados após vacinação por sexo e imunizante.

	AstraZeneca		CoronaVac		Pfizer		Janssen
	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose	1ª dose	2ª dose	dose única
Feminino	3109	2698	2708	2480	1155	1307	90
Masculino	2141	1866	1749	1519	919	1000	72

Fonte: Autoria própria

Dentre os pacientes que necessitaram de internação e eram portadores de comorbidades, em 2020 eram 73,33%, em 2021 64,88% e em 2022 66,49% dos internados (Tabela 13).

Tabela 13. Prevalência de comorbidades em pacientes que necessitaram de hospitalização, por ordem decrescente de frequência.

Comorbidade	2020	2021	2022
Doença Cardiovascular Crônica	43,42%	44,14%	45,01%
Diabetes	26,69%	21,38%	24,74%
Pneumopatia Crônica	7,47%	6,90%	5,51%
Doença Renal Crônica	5,34%	1,38%	3,85%
Doença Neurológica Crônica	4,63%	4,83%	4,37%
Asma	3,91%	4,14%	1,56%
Imunodeficiência / Imunodepressão	3,56%	2,07%	1,35%
Obesidade	2,85%	14,48%	11,02%
Doença Hematológica Crônica	1,07%	0,69%	1,25%
Doença Hepática Crônica	1,07%	0,00%	0,83%
Síndrome de Down	0,00%	0,00%	0,52%

Fonte: Autoria própria

Tabela 14. Situação vacinal de óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) notificados no Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe)

Ano	Evolução óbito	Comorbidade	1ª dose	2ª dose	Reforço	não vacinados ou não informado
2020	31	24	-	-	-	-
2021	41	31	10	5	-	30
2022	33	24	26	26	11	5

Fonte: Autoria própria a partir

Ao longo do período analisado, é possível estabelecer uma correlação entre pacientes com comorbidades e maior risco de evolução para óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Os dados registrados no SIVEP-Gripe, referentes aos anos de 2020, 2021 e 2022, mostram que a taxa de óbitos de pacientes com, pelo menos, uma comorbidade foi, respectivamente, de 77,41%, 75, 60 % e 72,72 %.

Em relação à circulação de cepas variantes no Município, 82 das amostras analisadas eram casos de Covid-19 de etiologia por cepas variantes. Dentre as cepas variantes detectadas estão: Alpha (B.1.1.7), Zeta (P.2), Gamma (P.1), Delta (AY.) e Ômicron (B.1) e suas sub linhagens (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5). Um maior número de amostras de cepas variantes

ocorreu no mês de janeiro de 2022, com predomínio da sub linhagem BA.1 da cepa Ômicron conforme apresentado na figura 20.

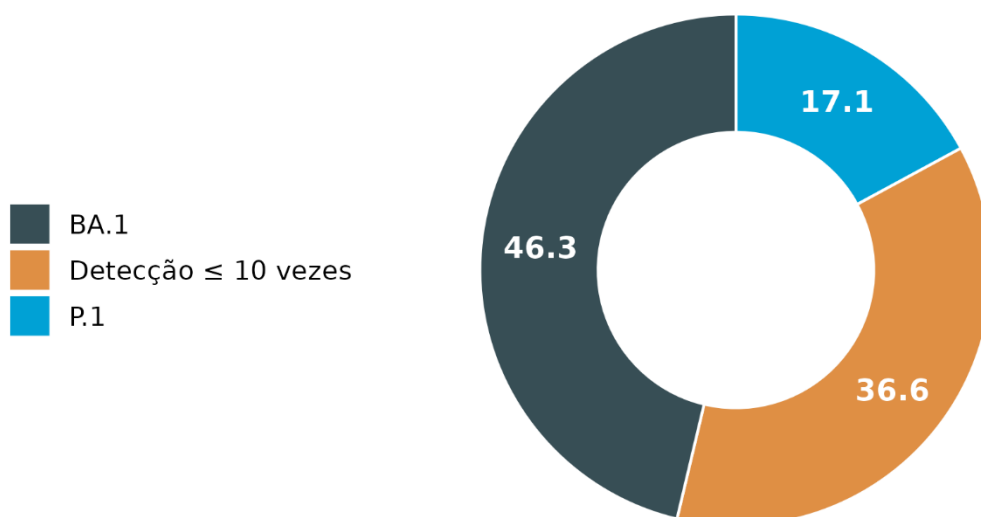


Figura 20. Diferentes cepas de Sars-CoV-2 que foram detectadas na cidade de Assis.

Fonte: Autoria própria

Tabela 15. Comparativo entre a taxa de incidência de casos de Covid-19 nas cidades de Assis, Botucatu e Serrana/SP.

	Assis	Botucatu	Serrana
2020	22,21‰	27,91‰	33,05‰
2021	105,16‰	102,48‰	97,02‰
2022	122,56‰	241,00‰	104,90‰

Fonte: Autoria própria

Tabela 16. Comparativo entre as taxas de mortalidade dos casos de Covid-19 nas cidades de Assis, Botucatu e Serrana/SP.

	Assis	Botucatu	Serrana
2020	0,37‰	0,40‰	1,12‰
2021	3,73‰	1,90‰	1,53‰
2022	0,55‰	0,42‰	0,71‰

Fonte: Autoria própria

5 - Discussão

Os primeiros casos brasileiros de Covid-19 foram, mais provavelmente, importados da Europa, conforme dados colhidos por meio de investigação epidemiológica dos primeiros casos, ocorridos entre fevereiro e março de 2020, que em sua maioria eram compostos por: homens, com histórico de viagens internacionais e recentes à Europa. Sendo que, em torno de, 14% necessitaram de internação hospitalar em enfermaria e 27,8% em UTI ⁽⁶¹⁾.

Como resposta sanitária à nova epidemia, foram, inicialmente, implementadas ações de mitigação com intuito de diminuir a propagação do vírus, como ações de restrição de mobilidade (*“lockdown”*), uso de máscaras e a higienização das mãos, principalmente associado com o uso de álcool 70%. As ações de mitigação implementadas na cidade, foram importantes no cenário pré-vacinação de março/2020 a dezembro/2020, como demonstrado na redução de óbitos no período de julho a outubro de 2020 (Figura 4). O uso de máscaras demonstrou-se eficaz principalmente quando combinado com o distanciamento social e a higiene das mãos. O uso de máscaras N95 mostrou-se, como esperado, superior às máscaras artesanais, conforme relatado em outros estudos. ^(62,63)

Inicialmente a Covid-19 apresentava um perfil bem delineado, com maior acometimento em adultos (Tabela 2) e com alto índice de mortalidade em indivíduos idosos, padrão característico observado em Assis (Tabela 9). Esses resultados foram, também, estão em consonância com outros estudos realizados no Brasil, nos quais verificou-se uma correlação estatística direta entre a necessidade de ventilação mecânica em UTI nos pacientes idosos e um menor tempo de sobrevida ($p=0.0000$) ⁽⁶⁴⁾. No estado de Rondônia, também foi identificado um perfil epidemiológico semelhante, tendo os óbitos em sua maioria verificados em idosos do sexo masculino. ⁽⁶⁵⁾. No Município de Teixeira de Freitas/BA, 72,34% dos óbitos ocorridos até julho de 2020, eram idosos, dentre esses 63,83% eram indivíduos do sexo masculino ⁽⁶⁶⁾. Ao fim do ano de 2020, no estado do Paraná, também houve predominância de óbitos do sexo masculino e acima de 60 anos ⁽⁶⁷⁾. Houve uma maior mortalidade em homens em 37 países diferentes, a média da taxa de letalidade mostrou-se 1,7 vezes maior que a média do grupo de mulheres ⁽⁶⁸⁾. Em relação à proporção de sexos, verificou-se, no período total do presente estudo, uma maior taxa de mortalidade em indivíduos do sexo masculino (59,62%), em relação ao sexo feminino (40,38%), conforme apresentação na Tabela 3.

Com relação aos diagnósticos de casos de Covid-19, houve uma maior prevalência em indivíduos do sexo feminino em todo período analisado (Tabela 4), comparando com os índices

encontrados nas cidades de Botucatu e Serrana, no período de abril de 2020 a maio de 2021, verifica-se, em Assis, uma prevalência de 54,11% em mulheres. Resultados muito próximos foram verificados em Botucatu, com um percentual de 53,33%, bem como na cidade de Serrana, onde foi registrada, no mesmo período uma prevalência de 55,43%, em indivíduos do sexo feminino ⁽⁶⁹⁾.

Um fator correlacionado a evolução para formas graves da Covid-19 e óbitos foi a presença de comorbidades: diabetes, obesidade, hipertensão ⁽⁷⁰⁾, também há associação com doenças cardiovasculares e pulmonares ⁽⁷¹⁾. Dentre os pacientes que tiveram quadros graves de Covid-19 e necessitaram de hospitalização (Tabela 13), mais de 60% eram portadores de comorbidades, sendo que, entre os óbitos, mais de 40% apresentava comorbidades prévias (Tabela 14). Estes resultados estão em conformidade com estudos prévios de meta-análise, que apresentam resultados concordantes quanto à correlação entre a presença de comorbidades e a necessidade de internação em UTI's ⁽⁷²⁾. Em Crato/CE, 68% dos óbitos ocorridos até agosto de 2021, possuíam algum tipo de comorbidade ⁽⁷³⁾. Fica também evidenciado tal padrão fora do país, em análise clínico-epidemiológica na Argentina, foi, também, estabelecida uma correlação direta entre comorbidades mais recorrentes (hipertensão, diabetes, pneumopatias, crônicas obesidade) em pacientes que necessitaram de hospitalização, sendo que hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi constatada em 40% dos pacientes, diabetes em 17% E obesidade em 16% ⁽⁷⁴⁾, percentuais muitos próximos dos encontrados em nossa análise, conforme apresentado na Tabela 13.

Em relação às gestantes, eventualmente incluídas ao grupo de comorbidades (Tabela 6), não se evidenciou a transmissão vertical materno-fetal. Recém nascidos cujas mães contraíram o SARS-CoV-2 a partir do terceiro de trimestre de gestação, nasceram com boas condições gerais de saúde (Apgar >7) e com testagem negativa para o vírus ⁽⁷⁵⁾. A não transmissão vertical pode ser explicada por conta de uma redução da expressão dos receptores ACE-2 e TMPRSS II na placenta. A passagem de anticorpos da mãe para o feto contra SARS-CoV-2 mostrou-se ineficaz ⁽⁷⁶⁾. Deve-se registrar que, em Assis, não foram verificados casos de óbito por Covid-19 em gestantes. Contudo, cabe registrar a ocorrência de óbitos de gestantes por Covid-19 no Brasil ⁽⁷⁷⁾. Quanto ao puerpério, praticamente, pode-se descartar a transmissão do vírus por meio do leite materno, além disso, foi detectado a presença de anticorpos de 3 diferentes classes no leite materno contra o SARS-CoV-2, IgA, IgG e IgM ⁽⁷⁸⁾.

Com a propagação do vírus em 2021, houve um aumento de casos (Tabela 15) e óbitos em indivíduos adultos no Município de Assis (Tabela 9), dos casos notificados durante o ano de 2021. A idade média dos pacientes foi de 33 anos (Tabela 2). Em monitoramento realizado na cidade de Serrana 91,1% eram adultos com idade média de 35 anos e 57,4% eram indivíduos do sexo feminino ⁽⁷⁹⁾. Assim como no cenário nacional, o período de março a maio de 2021 foi crítico em relação ao número de internações e óbitos, levando a uma sobrecarga do sistema de saúde ⁽⁸⁰⁾. No contexto de Assis, a situação mais crítica referente à incidência, hospitalizações e óbitos ocorreu no intervalo de março a junho de 2021 (Figura 8). Dentre os pacientes graves que necessitaram de internação foi verificado, após a alta hospitalar, perda da capacidade pulmonar, resultados esses que estão consonância com diferentes outros estudos realizados no Brasil ⁽⁸¹⁻⁸³⁾

A circulação de cepas variantes com diferentes capacidades de dispersão e virulência e com mecanismos de “escape” à ação dos imunizantes contra tais cepas, evidenciou-se a partir de 2021 ⁽⁸⁴⁾. Durante o primeiro semestre de 2021, foi identificada no Estado de São Paulo a circulação da cepa Lambda, detectada inicialmente no Peru ⁽⁸⁵⁾. Em janeiro de 2021, por meio de sequenciamento genômico, foi identificado a presença da cepa Alpha em amostra proveniente do Município de Assis, concordante com uma transmissão local sustentada que ocorreu na região de Bauru no mesmo período ⁽⁸⁶⁾. Posteriormente foram identificados os primeiros casos da cepa Delta, que em Assis, foram detectados entre os meses de agosto e setembro de 2021 (Figuras 4 e 20). Deve-se observar que a ocorrência desta cepa teve pouco impacto no cenário epidemiológico. Não foram vinculados a esta nova cepa, aumento significativo de incidência, bem como de mortalidade. Ao contrário do que verifica-se com a disseminação da cepa Ômicron, que levou a um rápido aumento de casos em janeiro 2022, com uma taxa de incidência de 49,37‰ e mortalidade de 0,15‰ (Figura 4). A maior capacidade de transmissibilidade da cepa Ômicron, tem sido atribuída a mutações na proteína S, que também confere maior capacidade de “escape” à resposta imunológica, gerada pelas vacinas ou por casos anteriores por cepas diferentes ⁽⁸⁷⁾.

Dentre todas as alternativas utilizadas no controle da pandemia de Covid-19, o método que se mostrou mais efetivo para redução de hospitalizações e óbitos foi, sem dúvida, a utilização de imunizantes (Figuras 4, 7 e 8). No Brasil foram empregados, durante a pandemia, quatro imunizantes de fabricantes distintos, a CoronaVac (Sinovac - China), produzida com o método mais clássico, utilizando-se do vírus inativado, produzida no Brasil pelo Instituto Butantan em parceria com a Sinovac. Outro imunizante utilizado tem sido o ChAdOx1-S

(AstraZeneca – Reino Unido), produzido no Brasil pelo Instituto Oswaldo Cruz em parceria com a AstraZeneca. Utilizando do método de vetor viral, outra vacina obtida por vetor viral a Ad26.COV2.S produzida pela empresa Johnson & Johnson – (Estados Unidos). Utilizou-se, também, a vacina BNT162b2 desenvolvida por uma parceria das empresas Pfizer (Estados Unidos) e BioNTech (Alemanha), fabricada pelo do método de RNA mensageiro ⁽⁸⁸⁾.

Inicialmente verificou-se um certo nível de dúvidas sobre segurança e efetividade das vacinas, principalmente sobre a de RNA mensageiro ⁽⁸⁹⁾. O estudo de vacinação em massa em Botucatu demonstrou a segurança no uso do imunizante da AstraZeneca. Não foram registrados eventos adversos de maior gravidade (tromboembólico e inflamações cardíacas), sendo apenas relatados, em sua imensa maioria, sinais e sintomas leves pós-imunização, como febre e dor local ⁽⁹⁰⁾. Também, o estudo multicêntrico com CoronaVac, realizado na China, Brasil e Turquia apontou raros efeitos adversos graves, demonstrando, portanto, segurança ⁽⁹¹⁾. O imunizante da Pfizer foi dentre todos o que se mostrou mais efetivo, com poucos eventos adversos como casos miocardite, sendo o benefício superior ao risco ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. A faixa etária de 45 a 64 anos, tanto em homens, quanto em mulheres teve maior cobertura com o imunizante da AstraZeneca (Figuras 10 e 15), o imunizante CoronaVac teve maior distribuição entre os grupos de 05 a 11 anos e de 20 a 34, tanto em homens quanto em mulheres (Figuras 11 e 16), já o imunizante Pfizer foi utilizado em maior quantidade em indivíduos de 12 a 17 de ambos sexos (Figuras 13 e 18), o uso do imunizante Janssen (Figuras 12 e 17) foi pontual e posteriormente foi descontinuado (Figura 9), considerando que havia o consenso de imunização com dose única e com o passar da pandemia ficou evidenciado a necessidade de doses adicionais (reforço). Em síntese, o uso de imunizante, de diferentes fabricantes foi eficaz e concorreu para diminuir a incidência, internações e óbitos (Figuras 6, 7 e 8). Também ficou evidenciado um risco 1,5 vezes maior de óbito em indivíduos não vacinados, quando comparado com os vacinados, dados verificados, também, em diferentes outros levantamentos epidemiológicos ^(95,96).

Uma observação importante é que, cerca de 8,32% dos moradores de Assis, não tomaram nenhuma dose de vacina e 5,85% não terminaram o esquema primário (Tabela 11). Do total de óbitos registrados no SIVEP-Gripe, em 2020, cerca de 77,41% correspondiam a indivíduos não vacinados. Cabe aqui enfatizar que, neste período, essa situação de não cobertura vacinal estava associada à indisponibilidade de imunizantes. Em 2021, 73,17% dos pacientes que necessitaram de internação, não tinham sido vacinados ou não havia informações referenciadas no sistema SIVEP-Gripe. Entre os pacientes internados havia, no

entanto, cerca de 12,19% com esquema primário completo, indicando que a aplicação da vacina com apenas uma dose não conferia proteção completa como o desenvolvimento de Covid-19. Já em 2022, um número comparativamente, bem menor em relação a 2021, qual seja, apenas cerca de 15% dos pacientes internados não tinham sido imunizados ou não havia informações referenciadas ao processo de vacinação. Uma análise comparativa entre a taxa de pacientes internados e taxa de vacinação, no período de 2021 a 2022, evidencia a efetividade da vacinação, bem como proteção contra quadros mais graves e necessidade de internação por Covid-19, conforme fica evidente pela análise das figuras 7 e 8.

Foi constatado aumento significativo na efetividade da vacinação após o término do esquema primário. Uma maior proteção contra hospitalizações e mortes foi constatada a partir de 14 dias após a segunda dose ⁽⁹⁷⁾ (Figuras 7 e 8). Alguns estudos, porém, apontam uma diminuição da efetividade da vacina após 6 meses após o esquema primário ⁽⁹⁸⁾. Em análise realizada em Serrana evidenciou-se a necessidade das doses de reforço, demonstrando a queda do título de anticorpos após 7 meses em voluntários que haviam completado apenas o esquema primário ⁽⁹⁹⁾. Foi evidente no decorrer do período observado, a diminuição da procura pelas doses de reforço conforme demonstrado na Figura 9. Em comparação entre indivíduos com e sem dose de reforço, o grupo que havia recebido a dose de reforço teve uma menor chance de infecção ⁽¹⁰⁰⁾. Vários estudos apontam, para um intervalo ideal entre doses de reforço, após avaliar a variação nos títulos de anticorpos, foi possível propor um período ideal de 108 dias, após 2ª dose para realização do 1º reforço e uma 2ª dose de reforço, após período de 161 dias ⁽¹⁰¹⁾.

A vacinação em Assis alcançou 85,83% da população com esquema primário completo contribuindo para queda da morbimortalidade e da taxa de hospitalizações (Figuras 8 e 9). Uma análise comparativa das taxas de mortalidade entre as cidades de Assis, Botucatu e Serrana fica evidenciado que a vacinação em massa, realizada de forma profilática contribuiu, decisivamente, para diminuição dos óbitos nesses Municípios (Tabela 16) ^(69,102,103). Comparando isoladamente os índices de Assis nos anos de 2021 e 2022, houve uma redução expressiva na taxa de mortalidade de 3,73‰ para 0,55‰ (Tabela 16), que deve estar, muito provavelmente associado há cobertura vacinal primária (Tabela 10) e a predominância de circulação da cepa Ômicron que apesar de mais transmissível é menos virulenta (Figuras 4 e 20).

No que concerne à distribuição de doses por faixa etária, houve, como se verifica na Tabela 11, boa cobertura geral da população, porém um índice que chama a atenção é o baixo

índice de cobertura vacinal nos grupos de 6 meses a 2 anos, e de 3 anos a 11 anos, bem como a procura por doses de reforço (Tabela 11 e Figura 9). Mesmo a vacinação infantil ter se mostrado segura, inclusive com imunizantes que utilizam o método de RNA-mensageiro, e com maior efetividade na prevenção da doença, com raríssimos eventos adversos ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾, houve baixa procura de doses nessas faixas etárias (Tabela 11).

Durante a pandemia, desde a disponibilização das primeiras doses de vacinas até o momento atual, a divulgação de notícias falsas, as chamadas “fake news”, impactaram de forma considerável a procura pela imunização, levando a um índice considerável de abstenções e/ou atraso de doses. Segundo Sato ⁽¹⁰⁷⁾, já em 2016 foi possível notar um aumento considerável dos índices da hesitação vacinal no Brasil, diversos fatores são apontados por esses grupos de pessoas para justificar sua opção por rejeitar a vacinação, apesar da disponibilidade e distribuição gratuita pelo SUS. A OMS, com intuito de melhor entender a ocorrência da hesitação vacinal criou o modelo dos “3Cs”, sendo eles: a *complacência* que pode ser definida como a percepção do risco da doença e a percepção da necessidade de se imunizar, a *confiança* ligada a quanto o indivíduo confia na efetividade do imunizante, no sistema de saúde e em seus gestores e a *conveniência*, que se refere à acessibilidade e disponibilidade ao imunizante, seja ela geográfica ou financeira. O entendimento da linguagem utilizada pelos veículos e profissionais de saúde e a percepção quanto à qualidade do serviço também estão inseridos neste contexto. ^(108,109).

A veiculação em massa de notícias falsas afetou consideravelmente a população suscetível, atacando primordialmente 2 dos “3Cs”, propostos pela OMS diminuindo a confiança em relação à segurança dos imunizantes e aos gestores de saúde, aumentando a complacência e diminuindo o risco real da doença, levando pessoas a acreditar que não seriam suscetíveis à doença. Já a conveniência ocorreu de forma mais restrita ligada a grupos com condições socioeconômicas mais elevadas. Portugal também apresentou uma alta hesitação vacinal, 56% atrasaram suas doses e 9% recusaram a vacinação ⁽¹¹⁰⁾. Na China foi identificado grupo de 31,6% das pessoas que apresentaram hesitação vacinal em relação às doses de reforço ⁽¹¹¹⁾. Nos Estados Unidos, foi apontado O grupo com menor educação, menos renda e moradia em áreas rurais como mais propenso a recusar a vacina. ⁽¹¹²⁾. Dentre os principais argumentos apontados para rejeitar a vacinação estão: dúvidas quanto à segurança a médio e longo prazo, a rapidez para o desenvolvimento dos imunizantes contra Covid-19, dúvidas quanto à efetividade da vacina e não se auto incluir no do grupo de risco ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾.

Além da hesitação vacinal e da circulação de cepas variantes, outra questão diretamente vinculada refere-se às sequelas ocasionadas pela Covid-19, a chamada de pós-covid ou covid-longa, que é classificada como o surgimento e persistência de sinais e sintomas após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Um dos fatores vinculados a esta questão é que uma parcela significativa da população teve a infecção antes da oportunidade de receber a vacina ⁽¹¹⁶⁾. Já foram relatados diversos tipos de sequelas, desde tosse, queda de cabelo até quadros de trombose, alterações neurológicas e infarto do miocárdio ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾. Tais alterações, atingiram principalmente indivíduos que necessitaram de internações em unidades de tratamento intensivo (UTIs) ⁽¹¹⁷⁾, mas também ocorreram em indivíduos com quadros leves da doença. Neste sentido, não se dispõe de dados mais abrangentes e fica difícil estimar a prevalência de pacientes que desenvolveram sequelas pós-covid, sobretudo nos casos de menor repercussão clínica. Ainda, não se dispõe de dados mais consistentes quanto às implicações patológicas da covid-longa e do impacto destas sequelas na vida cotidiana dos pacientes. Alguns estudos têm referido diminuição na qualidade de vida e impacto nas atividades profissionais ^(119,120). Trata-se, portanto, de um tema, ainda em aberto, que carece de estudos multicêntricos com seguimento longitudinal e com grande número de pacientes de diferentes regiões e diferentes esquemas vacinais e terapêuticos.

6 – Conclusão

Os resultados obtidos permitem concluir que as ações de contingência da pandemia foram responsáveis pela diminuição da incidência e mortalidade pela Covid-19 no Município de Assis ao final de 2022. Porém, ainda é necessário cautela para riscos potenciais de novos surtos, considerando a hesitação vacinal verificada no Município. Neste contexto, deve-se ressaltar a importância de medidas profiláticas para evitar novos surtos da doença. Entre essas medidas deve-se considerar o monitoramento da circulação de cepas variantes evitando futuros surtos, diminuir os índices de hesitação vacinal e melhorar as coberturas vacinais, principalmente nos grupos infantis, bem como manter a população portadora de comorbidades e a população idosa com a imunização em dia. Deve-se ressaltar ainda, a necessidade de implementar investigações epidemiológicas multicêntricas, com seguimento longitudinal e com grande número de pacientes de diferentes regiões e diferentes esquemas vacinais e terapêuticos, buscando avançar, tanto quanto possível, na compreensão dos aspectos fisiopatológicos subjacentes à ocorrência da covid-longa.

7 - Referências bibliográficas

- 1 - Payne S. Family Coronaviridae. Viruses. 2017;149–58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149805/>.
- 2 - Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. BMJ. 1965;1(5448):1467–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1136%2Fbmj.1.5448.1467>
- 3 - Martin P da S, Gonçalves SL, Goularte P do S, Dias EP, Leonardi AE, Tiezzi DG, et al. História e Epidemiologia da COVID-19. ULAKES JOURNAL OF MEDICINE. 2020;1. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/253/232>
- 4 - Rabaan A, Al-Ahmed S, Haque S, Sah R, Tiwari R, Singh Malik Y, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. 2020. Disponível em: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_7.pdf
- 5 - Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021; 19:141–154. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- 6 - Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(3):365-367. Disponível em: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jmii.2020.02.001>
- 7 – OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part Joint WHO-China Study. 2021. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/final-joint-report_origins-studies-6-april-201.pdf?sfvrsn=4f5e5196_1&download=true.
- 8 - Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. Biomed J. 2020;43(4):328-333. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
- 9- Koneman, Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas colorido / Washington C. Winn Jr et al; Tradução Eiler Fritsch Toros et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- 10 - Cherry JD. The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic. Paediatr Respir Rev. 2004;5(4):262-269. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2004.07.009>

- 11 - Robbins e Contran, Bases patológicas das doenças / Vinay Kumar et al; Patrícia Dias Fernandes et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010
- 12 - Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia 5ª Ed. Atheneu. 2008.
- 13 - Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021;184(19):4848–56. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00991-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00991-0)
- 14 - Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1716. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23031716>
- 15 – Governo do Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 02 Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV). Brasília, DF. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2020/boletim-epidemiologico-no-2-boletim-coe-coronavirus.pdf/@download/file>
- 16 - Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*. 2020;43(2):170–8. Disponível em: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=e
- 17 - de Menezes Zanatta JM, Menezes Falcão L. COVID-19 e Doença Cardiovascular: O Impacto da Pandemia. *RPMI*. 2021;28(1):50-8. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/88>.
- 18 - Alarco R, Huarcaya-Victoria J. Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual. *Revista de Neuro-Psiquiatria*. 2021;84(1):25–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v84i1.3935>
- 19 - Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022 ;1–6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-05542-y>
- 20 - da Silva da Costa FA, Soares MR, Malagutti-Ferreira MJ, da Silva GR, Lívero FADR, Ribeiro-Paes JT. Three-Dimensional Cell Cultures as a Research Platform in Lung Diseases

and COVID-19. *Tissue Eng Regen Med.* 2021;18(5):735-745. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00348-x>

21 – Organização Mundial da Saúde. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. World Health Organization. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acessado em 04/01/2022

22 - Tucker JM, Lee JH, Glaunsinger BA. Mechanism of SARS-CoV-2 Viral Entry [Esquema]. Software BioRender; 2020

23 - Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2021;23(1):1–18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491763/>

24 – Iwasaki A, Lee JH. Cytokine Storm [esquema]. Software BioRender®; 2020

25 - Aguiar VRC, Augusto DG, Castelli EC, Hollenbach JA, Meyer D, Nunes K, et al. An immunogenetic view of COVID-19. *Genetics and Molecular Biology.* 2021;44(1 Supl 1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8388242/pdf/1415-4757-GMB-44-1-s1-e20210036.pdf>

26 - Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection.* 2020;80(6). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/>

27 - Organização Mundial de Saúde. Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 1 21 JANUARY 2020. Geneva. 2020. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/330760>

28 - Cereda D, Manica M, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, et al. The early phase of the COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy. *Epidemics.* 2021; 37:100528. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755436521000724>

29 - Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020;0(0). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30200-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30200-0/fulltext)

- 30 - Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;101613. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920300806>
- 31 – Governo do Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 20 Doença pelo Coronavírus Covid-19. Brasília, DF. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2020/boletim-epidemiologico-no-20-boletim-coe-coronavirus.pdf/@download/file>.
- 32 - Fortaleza CMCB, Guimarães RB, Catão R de C, Ferreira CP, Berg de Almeida G, Nogueira Vilches T, et al. The use of health geography modeling to understand early dispersion of COVID-19 in São Paulo, Brazil. Sanchez J, editor. *PLOS ONE*. 2021;16(1):e0245051. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245051>
- 33 – Prefeitura Municipal de Assis, Secretaria Municipal de Saúde [homepage na internet] Boletim Epidemiológico Covid. Acesso em 08/06/2022. Disponível em: <https://saude.assis.sp.gov.br/comunicado/164/boletim-coronavirus>
- 34 - Prefeitura Municipal de Assis, Secretaria Municipal de Saúde [homepage na internet] Exame confirma morte de idosa em Assis por COVID-19. Acesso em 06/11/2021. Disponível em: <https://www.assis.sp.gov.br/noticia/2302/exame-confirma-morte-de-idosa-em-assis-por-covid-19>
- 35 - Governo do Estado de São Paulo, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Boletim Epidemiológico - 43. São Paulo. 09/04/2020. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coronavirus/abril/coronavirus090420_43situacao_epidemiologica.pdf?attach=true
- 36 – Governo do Brasil, Ministério da Saúde. [homepage na internet] Como se proteger?. Acesso em 28/03/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/como-se-proteger>
- 37 - Agência Fapesp [homepage na internet] as vacinas no mundo real. Acesso em 06/11/21. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/as-vacinas-no-mundo-real/>
- 38 - Governo do Brasil. [www.gov.br]. Serrana (SP) tem queda de 95% nas mortes após vacinação em massa com Coronavac. Acesso em 06/11/2021. Disponível em: <https://>

[www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/serrana-sp-tem-queda-de-95-nas-mortes-apos-vacinacao-em-massa-com-](http://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/serrana-sp-tem-queda-de-95-nas-mortes-apos-vacinacao-em-massa-com-coronavac#:~:text=Serrana%20%28SP%29%20tem%20queda%20de%2095%25%20nas%20mortes,sintomáticos%20em%2080%25%20e%20as%20internações%20em%2086%25)

[coronavac#:~:text=Serrana%20%28SP%29%20tem%20queda%20de%2095%25%20nas%20mortes,sintomáticos%20em%2080%25%20e%20as%20internações%20em%2086%25](http://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/serrana-sp-tem-queda-de-95-nas-mortes-apos-vacinacao-em-massa-com-coronavac#:~:text=Serrana%20%28SP%29%20tem%20queda%20de%2095%25%20nas%20mortes,sintomáticos%20em%2080%25%20e%20as%20internações%20em%2086%25)

39 - Prefeitura Municipal de Serrana [homepage na internet] Coronavírus [covid-19]. Acesso em 06/11/2021. Disponível em: www.serrana.sp.gov.br/coronavirus/listaboletins/

40 - Instituto Butantan [homepage na internet] Projeto S: imunização em Serrana faz casos de Covid-19 despencarem 80% e mortes, 95%. Acesso em 06/11/2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/projeto-s-imunizacao-em-serrana-faz-casos-de-covid-19-despencarem-80-e-mortes-95>

41 - Prefeitura Municipal de Botucatu [homepage na internet] Coronavírus. Acesso em 06/11/2021. Disponível em: <https://www.botucatu.sp.gov.br/portal/vigilancia-epidemiologica/3/coronavirus/#>

42 - Governo do Brasil. [www.gov.br]. O Ministério da Saúde promove a segunda dose da vacinação em massa em Botucatu (SP). Acesso em 06/11/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-promove-segunda-dose-da-vacinacao-em-massa-em-botucatu-sp>

43 - Governo do Estado de São Paulo, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Boletim Epidemiológico - 36. São Paulo. 02/04/2020. Disponível em https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coronavirus/abril/coronavirus0204_36situacao_epidemiologica.pdf?attach=true

44 – Governo do Brasil. Covid-19 no Brasil. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html acesso em 04/01/2022

45 - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 147 doenças pelo novo coronavírus - covid-19. Brasília, DF. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2023/boletim-epidemiologico-no-147-boletim-coe-coronavirus/@@download/file>

- 46 - Governo do Brasil. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html. Acesso em 02/09/23
- 47 - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 76 doenças pelo novo coronavírus - covid-19. Brasília, DF. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_76-final20ago.pdf/@download/file
- 48 - Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):1–28. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00884-5>
- 49 - Snow J. Cholera and the Water Supply in the South Districts of London in 1854. *Journal of Public Health, and Sanitary Review*. 1856;2(7):239–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378891/>.
- 50 - Cerda L J, Valdivia C G. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista chilena de infectología*. 2007;24(4). Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000400014
- 51 - Guimarães RB, Catão RDC, Martinuci ODS, Pugliesi EA, Matsumoto PSS. O raciocínio geográfico e as chaves de leitura da Covid-19 no território brasileiro. *Estud av*. 2020;34(99):119–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.3499.008>
- 52 - Fortaleza CMCB, Guimarães RB, de Almeida GB, Pronunciate M, Ferreira CP. Taking the inner route: spatial and demographic factors affecting vulnerability to COVID-19 among 604 cities from inner São Paulo State, Brazil. *Epidemiology and Infection*. 2020;148. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s095026882000134x>
- 53 - Wu X, Lu Y, Zhou S, Chen L, Xu B. Impact of Climate Change on Human Infectious diseases: Empirical Evidence and Human Adaptation. *Environment International*. 2016;86(86):14–23. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.007>
- 54 - Neves JMM, Belo VS, Catita CMS, Oliveira BFA de, Horta MAP. Modeling of Human Rabies Cases in Brazil in Different Future Global Warming Scenarios. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2024;21(2):212. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/21/2/212>

55 - Laverdeur J, Desmecht D, Marie-Pierre Hayette, Gilles Darcis. Dengue and chikungunya: future threats for Northern Europe? *Frontiers in epidemiology*. 2024 Jan 15;4. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fepid.2024.1342723>

56 - Fundação SEADE. disponível em: <https://municipios.seade.gov.br/> Acesso em 04/01/2022

57 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet] Cidades. disponível em <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/assis/panorama>. Acesso em 17/01/2024,

58 - Hadley Wickham, Romain François, Lionel Henry and Kirill Müller (2021). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.7. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>

59 - Boxuan Cui (2020). DataExplorer: Automate Data Exploration and Treatment. R package version 0.8.2. <https://CRAN.R-project.org/package=DataExplorer>

60 - Hadley Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016

61 - Teich VD, Klajner S, Almeida FAS de, Dantas ACB, Laselva CR, Torritesi MG, et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v18/pt_2317-6385-eins-18-eAO6022.pdf

62 - SeyedAhmad SeyedAlinaghi, Karimi A, Amir Masoud Afsahi, Pegah Mirzapour, Sanaz Varshochi, Hengameh Mojdeganlou, et al. The Effectiveness of Face Masks in Preventing COVID-19 Transmission: A Systematic Review. *Infectious disorders drug targets*. 2023;23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1871526523666230601090905>

63 - Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; 36:101751. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101751>

64 - Soares T da C, Gomes AT, Machado ALG, Matos Neto EM de, Aguiar BGA, Madeira MZ de A. Clinical-epidemiological profile and outcome of old people hospitalized for COVID-19. *Rev Enferm UFPI*. 2023;12(1). Disponível em: <https://periodicos.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/3928>

- 65 - Escobar AL, Rodriguez TDM, Monteiro JC. Letalidade e características dos óbitos por COVID-19 em Rondônia: estudo observacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000100019>
- 66 - Silva Fortuna DB, Fortuna JL. Perfil epidemiológico dos casos de COVID-19 no município de Teixeira de Freitas-BA / Epidemiological profile of cases of COVID-19 in the municipality of Teixeira de Freitas-BA. *Braz. J. Develop*. 2020;6(10):76374-92. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/17949>
- 67 - de Paiva C, Nasr AM, da Silva Magatao D, Gomes Ditterich R, Guimaraes R, Piler R, Preto CA, Werner Junior N, Lopes MG, Fredrich V. Perfil epidemiológico da Covid-19 no Estado do Paraná. *Revista de Saúde Pública do Paraná*. 2020;3(Supl.). Disponível em: <http://revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rspp/article/view/419>
- 68 - Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(7):442–7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0348-8>
- 69 - Silva AP, Ribeiro MA, Emídio MP, Daboin BEG, Moraes TC, de Oliveira Abreu CIP, Bezerra IMP, Abreu LC. COVID-19 in the municipalities of Botucatu and Serrana, São Paulo, Brazil, the effects of lethality and mortality. *J Hum Growth Dev*. 2022; 32(2):302-314. Disponível em: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v32.13225>
- 70 - Rebouças ERN, Costa RF, Miranda LR, Campos NG. Perfil demográfico e clínico de pacientes com diagnóstico de COVID-19 em um hospital público de referência na cidade de Fortaleza-Ceará. *J Health Biol Sci*. 2020; 8(1):1-5. Disponível em: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3438.p1-5.2020>
- 71 - Moreira W da C, Martins W. Analysis of factors associated with COVID-19 mortality in a triple border city. *RSD*. 2022;11(1):e2711124149. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24149>
- 72 - Sales-Peres SH de C, de Azevedo-Silva LJ, Bonato RCS, Sales-Peres M de C, Pinto AC da S, Santiago Junior JF. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2020;14(5):389–97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396969/>

- 73 – Andrade AO, Fernandes PA de S, Pereira GF, Brito FLS de, Canuto AFA, Sampaio JMF, Oliveira AH de, Brito Júnior FE de. Deaths by Covid-19 in the city of Crato-CE: Epidemiological profile. RSD. 2022;11(15):e224111536964. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36964>
- 74- Firpo AS, Scuffi J, Buzzo J, Alarcia V, Ferrari A, Vittal N, et al. [Clinical-epidemiological profile of patients hospitalized with COVID-19 in Coronel Suárez, Argentina]. Medicina. 2022;82(5):684–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36220024/>
- 75 - da Silva AD, Zilly A, Baggio MA, Viera CS. Perfil epidemiológico de gestantes com COVID-19 e de seus recém-nascidos: recorte temporal. Ciênc. cuid. saúde. 12º de dezembro de 2023;220. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/66121>
- 76 - Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatin AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. JAMA Network Open. 2020 Dec 22;3(12):e2030455. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
- 77 – Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LAR, Katz L, et al. Maternal mortality and COVID-19. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020 Jul 16;35(12):1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786056>
- 78 - He Y, Liu J, Hu X, Li H, Wu N, Wang J, et al. Breastfeeding vs. breast milk transmission during COVID-19 pandemic, which is more important? Frontiers in Pediatrics. 2023;11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10511770/pdf/fped-11-1253333.pdf>
- 79 - Ferreira NN, Garibaldi PMM, Moraes GR, Moura JC, Klein TM, Machado LE, et al. The impact of an enhanced health surveillance system for COVID-19 management in Serrana, Brazil. Public Health in Practice. 2022; 4:100301. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666535222000775>
- 80 - E Silva Malzone JR, Ribeiro AP, de Souza TS, Wilbert DD, Novo NF, Juliano Y. Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: A Two-Year Retrospective Analysis. Life (Basel). 2023;13(3):741. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36983896/>.

- 81 - Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662544/>
- 82 - Prieto-Pérez L, Fortes J, Soto C, Vidal-González Á, Alonso-Riaño M, Lafarga M, et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Modern Pathology*. 2020;33(11):2139–46. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893395222004379>
- 83 - Valdivia-Mazeyra M, Salas C, Nieves-Alonso JM, Martín-Fragueiro L, Bárcena C, Muñoz-Hernández P, et al. Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Archiv*. 2020;478(3):487–96. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs00428-020-02926-1>
- 84 - Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898192>
- 85 - Kashima S, Slavov SN, Giovanetti M, Rodrigues ES, Patané JSL, Viala VL, et al. Introduction of SARS-CoV-2 C.37 (WHO VOI lambda) in the Sao Paulo State, Southeast Brazil. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(3):1206–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647634/>
- 86 - Slavov SN, Bezerra RDS, Rodrigues ES, Santos EV, Borges JS, de la Roque DGL, et al. Genomic monitoring of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 (WHO VOC Alpha) in the Sao Paulo state, Brazil. *Virus Research*. 2022; 308:198643. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848213/>
- 87 - Dias VMCH, Oliveira AF, Marinho AKBB, Santos Ferreira CE dos, Domingues CEF, Fortaleza CMCB, et al. COVID-19 and isolation: Risks and implications in the scenario of new variants. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;102703. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867022003956>
- 88 - Sharma E, Revinipati S, Bhandari S, Thakur S, Goyal S, Ghose A, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines—An Update. *Diseases*. 2022;10(4):112. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1962674>

- 89 - Sobreira ML, Ramacciotti E, Paschôa AF, Matielo MF, Casella IB, Yazbek G, et al. Vacinas para covid-19 e complicações tromboembólicas. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2021;20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.210167>
- 90 - Clemens SAC, Fortaleza CMCB, Crowe M, Pollard A, Tasca KI, Grotto RMT, et al. Safety of the Fiocruz ChAdOx COVID-19 vaccine used in a mass vaccination campaign in Botucatu, Brazil. *Vaccine*. 2022; 40:6722–6729. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.026>
- 91 - Jin L, Li Z, Zhang X, Li J, Zhu F. CoronaVac: A review of efficacy, safety, and immunogenicity of the inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022; Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2096970>
- 92 – Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: A narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;28(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>
- 93 – Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;114(114):252–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
- 94 - Gül F, Kasapoğlu US, Sabaz MS, Ay P, Oktay BD, Çalışkan G, et al. The Impact of CoronaVac Vaccination on 28-day Mortality Rate of Critically Ill Patients with COVID-19 in Türkiye. *Balkan Med J*. 2023;40(6):435-444. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-6-90>.
- 95 - Bernal JL, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ [Internet]*. 2021 May 13;373:n1088. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>
- 96 - Dogan M, Yilmaz B. Efficacy of BNT162b2 and CoronaVac in patients diagnosed with COVID-19. *Acta pharmaceutica*. 2023 Jun 1;73(2):257–68. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/acph-2023-0020>.
- 97 - Cerqueira-Silva T, Andrews JR, Boaventura VS, Ranzani OT, de Araújo Oliveira V, Paixão ES, et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2.S

among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022; S1473-3099(22)001402. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366959/>.

98 - Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet*. 2022;399(10328). Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00152-0)

99 - Volpe GJ, Vessoni SCS, Soares LB, Leite dos Santos Almeida MAA, Braga PE, de Moraes GR, et al. Antibody response dynamics to CoronaVac vaccine and booster immunization in adults and the elderly: A long-term, longitudinal prospective study. *IJID Regions*. 2023; 7:222–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772707623000450>

100 - Gálvez JM, Pinzón-Rondón ÁM, Chaparro-Solano HM, Tovar-Romero HV, Ramírez-Prieto J, Ortigoza-Espitia SA, et al. Effectiveness of the Booster Dose in Protecting against COVID-19, Colombia 2022. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(9):1461. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines11091461>.

101 - Sugiyama K, Suzuki C, Aoyama M, Toyota N, Nakagawa N, Shozu M, et al Long-term observation of antibody titers against SARS-CoV-2 following vaccination. *Public health in practice*. 2022; 4:100297–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2022.100297>

102 - Governo do Estado de São Paulo, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Boletins Epidemiológicos Novo Coronavírus (Covid-19) – 31/12/22. São Paulo 31/12/22. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coronavirus-covid-19/situacao-epidemiologica>

103 - Clemens SAC, Fortaleza CMCB, Crowe M, Tasca KI, Spadaro AG, Souza-Neto JA, et al. Effectiveness of the Fiocruz recombinant ChadOx1-nCoV19 against variants of SARS-CoV-2 in the Municipality of Botucatu-SP. *Frontiers in public health*. 2022;10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1016402>.

104 - Watanabe A, Kani R, Iwagami M, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years. *JAMA Pediatrics*. 2023; Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.6243>

- 105 - Offit PA. COVID-19 Vaccines in Young Children—Reassuring Evidence for Parents. *JAMA Pediatrics*. 2023; disponível em: [doi:10.1001/jamapediatrics.2022.6251](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.6251)
- 106 - Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Toews M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5–11 years: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023;7(6):379–91. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(23\)00078-0](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(23)00078-0)
- 107 - Sato APS. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? *Revista de Saúde Pública*. 2018; 52:96–6. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/152007/148790>
- 108 – Organização Mundial da Saúde. Report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/2014/october/sage-working-group-revised-report-vaccine-hesitancy.pdf> acesso em 29/01/2024.
- 109 - MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161–4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15005009?via%3Dihub>
- 110 - Soares P, Rocha JV, Moniz M, Gama A, Laires PA, Pedro AR, et al. Factors Associated with COVID-19 Vaccine Hesitancy. *Vaccines*. 2021;9(3):300. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines9030300>
- 111 - Huang M, He R, Chen Q, Song J, Huang H, Zheng S. COVID-19 vaccine booster dose hesitancy among key groups: A cross-sectional study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2166323>.
- 112 - Kricorian K, Civen R, Equils O. COVID-19 vaccine hesitancy: misinformation and perceptions of vaccine safety. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;18(1):1–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1950504>.
- 113 – Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health*. 2021; 194:245–51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.02.025>.
- 114 - Louwagie EJ, Sturdevant DA, Hansen KA, Von Wald TA. COVID-19 Vaccine Hesitancy in Rural Midwestern Infertility Patients: A Cross-Sectional Survey. *South Dakota Medicine: The Journal of the South Dakota State Medical Association*. 2023; 76(5):208–19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37603870/>

- 115 – Pikkel Geva HZ, Gershgoren H, Nir D, Khazen M, Rose AJ. Vaccine hesitancy among health-care professionals in the era of COVID-19. *Health Education Research*. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/her/cyad003>.
- 116 - Tanni SE, Tonon CR, Gatto M, Mota GAF, Okoshi MP. Post-COVID-19 syndrome: Cardiovascular manifestations. *International Journal of Cardiology*. 2022; 369:80–1. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.054>.
- 117 - Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2021;94(1). Disponível em: <http://doi:10.1002/jmv.27309>.
- 118 – Cervia C, Brüningk SC, Hoch T, Fan B, Muzio G, Thompson R, et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024;383(6680). Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.adg7942>.
- 119 – Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron*. 2022;110(21):3484–96. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>.
- 120 - Diem L, Schwarzwald A, Friedli C, Hammer H, Gomes-Fregolente L, Warncke J, et al. Multidimensional phenotyping of the post-COVID -19 syndrome: A Swiss survey study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2022. Disponível em: <http://doi:10.1111/cns.13938>.