



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA REGIÃO TOCANTINA DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS, NATURAIS E TECNOLÓGICAS – CCENT
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – LICENCIATURA

ANTONIO EMANUEL PASSOS DE SOUSA OLIVEIRA

**A COVID-19 NO MARANHÃO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DOS
CUSTOS DO TRATAMENTO HOSPITALAR E DA VACINAÇÃO**

IMPERATRIZ – MA

2023



ANTONIO EMANUEL PASSOS DE SOUSA OLIVEIRA

**A COVID-19 NO MARANHÃO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DOS
CUSTOS DO TRATAMENTO HOSPITALAR E DA VACINAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro de Ciências
Exatas, Naturais e Tecnológicas da
Universidade Estadual da Região
Tocantina do Maranhão – UEMASUL,
como pré-requisito para obtenção do
título de graduado em Ciências
Biológicas Licenciatura.
Orientador(a): Sheila Elke Araújo Nunes

IMPERATRIZ – MA

2023

O48c

Oliveira, Antonio Emanuel Passos de Sousa

A COVID-19 no Maranhão: uma análise comparativa dos custos do tratamento hospitalar e da vacinação. / Antonio Emanuel Passos de Sousa Oliveira. – Imperatriz, MA, 2023.

59 f.; il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Ciências Biológicas) – Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão – UEMASUL, Imperatriz, MA, 2023.

1. Estudos de custo. 2. Tratamento hospitalar. 3. COVID-19. 4. Imperatriz - MA. I. Título.

CDU 578.834:614.4

Ficha elaborada pelo Bibliotecário: **Mateus de Araújo Souza CRB13/955**



ANTONIO EMANUEL PASSOS DE SOUSA OLIVEIRA

A COVID-19 NO MARANHÃO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DOS CUSTOS
DO TRATAMENTO HOSPITALAR E DA VACINAÇÃO

Aprovada em: 22/03/2024

Banca Examinadora:

Prof(a). Dra. Sheila Elke Araújo Nunes

Prof(a). Dr(a). SHEILA ELKE ARAÚJO NUNES

Doutora

Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

Prof(a). Dr(a). IVANEIDE DE OLIVEIRA NASCIMENTO

Doutora

Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

Prof(a). Dr(a). MÁRCIA GUELMA SANTOS BELFOT

Mestre

Universidade Estadual do Tocantins



AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Agradeço à minha mãe Jucileide Alves Passos de Sousa Oliveira, heroína que me deu apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Ao meu pai Antonio Batista de Sousa Oliveira que, apesar de todas as dificuldades, custeou minhas despesas morando em outra cidade, o que me deu base para continuar os estudos.

À minha irmã Ester Passos de Sousa Oliveira, por ter sido a primeira da família a desbravar os espaços de ensino superior, o que me encorajou a fazer o mesmo. Também por ter tornado esses anos em outra cidade mais fácil e me ajudado academicamente.

À Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão, por me oferecer a oportunidade de ingressar no ensino superior.

À minha orientadora, Prof(a) Dra. Sheila Elke Araújo Nunes, que me adotou no 4º período do curso e me transformou em um pesquisador. E por me mostrar que eu era/sou capaz.

Aos meus professores do curso de Ciências Biológicas, por terem contribuído efetivamente para meu crescimento acadêmico/profissional. Um agradecimento especial a minha professora Regiane Saturnino Ferreira, pelos momentos em que tirou do seu corrido dia para me ouvir desabafar e pelos conselhos que me deu.

Aos meus amigos que fiz nessa jornada acadêmica. Em especial à Samira de Sousa Pereira (meu anjo da turma rs) por sempre me apoiar e não me deixar desanimar.

Ao meu namorado Andreilino Pereira de Sousa Neto, pelo apoio e sugestões gramaticais durante a construção desse trabalho.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para que esse momento acontecesse.



*“Eu consegui me amar por quem eu sou,
por quem eu fui e por quem pretendo me
tornar” ~BTS*



RESUMO

A pandemia de COVID-19, desencadeada pela cepa SARS-CoV-2, tornou-se um desafio global no século XXI. Estudos de custo da doença se tornaram cruciais na saúde pública, permitindo avaliar o impacto econômico da pandemia na perspectiva do Sistema Único de Saúde - SUS e da Sociedade. Este estudo traz como objetivo estimar e comparar os custos do tratamento hospitalar da COVID-19, antes e após a implementação das vacinas no estado do Maranhão. Empregou-se a metodologia de custeio *gross-costing/top-down* (macro-custeio/de cima para baixo), utilizando dados coletados de sistemas de saúde de domínio público. De 2020 a 2023, o estado registrou 493.620 casos confirmados de COVID-19, com custo total de tratamento de R\$ 598.741.300,00, enquanto 16.538.714 doses de vacinas foram distribuídas, com custo de R\$ 673.581.308,81. A administração de vacinas mostrou-se essencial na proteção contra o vírus, com cobertura de 75,02% até 29/01/2024 e embora tenha havido um aumento na taxa de letalidade no ano de 2021 (3,46%), esse valor foi decaindo entre os anos de 2022 (0,56%) e 2023 (0,38%). A redução na taxa de mortalidade pode ter se dado pela eficácia do plano de vacinação. Comparativamente, o investimento em vacinação demonstra ser mais econômico e eficaz na contenção da doença, resultando em redução de casos e necessidade de tratamento hospitalar. Isso reforça a importância central da vacinação como medida-chave no combate à pandemia.

Palavras-chave: Estudo de Custos. COVID-19. Maranhão. Tratamento Hospitalar



ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, triggered by the SARS-CoV-2 strain, has become a global challenge in the 21st century. Studies on the cost of the disease have become crucial in public health, allowing the economic impact of the pandemic to be assessed from the perspective of the Unified Health System - SUS and Society. This study aims to estimate and compare the costs of hospital treatment for COVID-19, before and after the implementation of vaccines in the state of Maranhão. The gross-costing/top-down methodology was used (macro-costing/top-down), using data collected from public health systems. From 2020 to 2023, the state recorded 493,620 confirmed cases of COVID-19, with a total treatment cost of R\$: 598,741,300.00, while 16,538,714 doses of vaccines were distributed, with a cost of R\$: 673,581,308.81. The administration of vaccines proved to be essential in protecting against the virus, with coverage of 75.02% until 01/29/2024 and although there was an increase in the fatality rate in 2021 (3.46%), this value it decreased between the years 2022 (0.56%) and 2023 (0.38%). The reduction in the mortality rate may have been due to the effectiveness of the vaccination plan. Comparatively, investment in vaccination proves to be more economical and effective in containing the disease, resulting in a reduction in cases and the need for hospital treatment. This reinforces the central importance of vaccination as a key measure in combating the pandemic.

Key words: Cost Study. COVID-19. Maranhão. Hospital Treatment.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Nível de acurácia das metodologias de custeio.....	23
Figura 2 -	Fórmula do Cálculo da Taxa de Letalidade.....	34
Figura 3 -	Fórmula do Cálculo da Redução do número confirmados e de leitos por ano	34



LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1-	Componentes de custos adotados de acordo com a perspectiva do estudo de custo de doença.....	22
Tabela 2 -	Custos de AIH em Enfermaria e UTI no tratamento da Covid-19.....	35
Tabela 3 -	Estimativa dos custos de tratamento dos 200.938 casos da Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2020 por gravidade.....	36
Tabela 4 -	Estimativa dos custos de tratamento dos 169.707 casos da Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2021, por gravidade.....	37
Tabela 5 –	Estimativa dos custos de tratamento dos 117.448 casos da Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2022, por gravidade.....	38
Tabela 6 -	Estimativa dos custos de tratamento dos 5.527 casos da Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2023, por gravidade.....	39
Tabela 7 -	Total geral de doses de vacinas contra Covid-19 distribuídas no estado do Maranhão.....	42
Tabela 8 -	Estimativa de custo de vacinas contra a Covid-19 distribuídas no estado do Maranhão.....	43
Tabela 9 -	Cobertura Vacinal Monovalente contra Covid-19 no estado do Maranhão.....	46
Gráfico 1 -	Relação Total de Internações, Custos de Internações e taxa de letalidade da Covid-19 no estado do Maranhão.....	40
Gráfico 2 -	Redução do número de casos confirmados da Covid-19 entre os anos de 2020 e 2023.....	41
Gráfico 3 -	Doses de vacinas contra Covid-19 administradas no Maranhão por ano.....	45
Gráfico 4 -	Taxa de mortalidade/100Mil habitantes por Covid-19 no estado do Maranhão.....	47
Gráfico 5 -	Comparação entre a estimativa de custos associados ao tratamento ambulatorial e hospitalar da covid-19 no Maranhão e doses de vacinas.....	48



LISTA DE SIGLAS

- **2019-nCoV:** Coronavírus descoberto em 2019 (anterior ao nome SARS-CoV-2).
- **ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- **ARN:** Ácido Ribonucleico (RNA).
- **BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222, BBV152/COVAXIN, Ad26.COV2.S, CoronaVac, NVX-CoV2373:** Nomes de vacinas contra a COVID-19.
- **Bottom-up (de baixo para cima):** Abordagem de custeio que começa com os custos individuais de cada componente e os soma para obter o custo total.
- **COVID-19:** Doença por Coronavírus 2019.
- **Custos de AIH:** Custos de Autorização de Internação Hospitalar.
- **D2+DU:** Total de indivíduos que receberam a segunda dose ou doses únicas de vacinas.
- **DATASUS:** Departamento de Informática do SUS.
- **Gross-costing (macro-custeio):** Método de custeio que analisa os custos de forma agregada, sem detalhar os custos de cada componente individualmente.
- **HCoV-229E:** Coronavírus Humano 229E.
- **HCoV-HKU1:** Coronavírus Humano HKU1.
- **HCoV-NL63:** Coronavírus Humano NL63.
- **HCoV-OC43:** Coronavírus Humano OC43.
- **IBGE:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
- **ICMRA:** Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos.
- **IMDG:** Código Internacional de Mercadorias Perigosas por Via Marítima.
- **Kb:** Kilobases.
- **MERS-CoV:** Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus.
- **Micro-costing (micro-custeio):** Método de custeio que analisa os custos detalhadamente, considerando cada componente individualmente.
- **OMS/WHO:** Organização Mundial da Saúde.
- **OPAS:** Organização Pan-Americana da Saúde.
- **PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase.
- **PROADI-SUS:** Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde.



- **Qnt.:** Quantidade.
- **RDC:** Resolução de Diretoria Colegiada (da ANVISA).
- **RNA:** Ácido Ribonucleico.
- **SARS-CoV:** Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus.
- **SARS-CoV-2:** Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2.
- **TLR 7/8:** Receptor Toll-like 7/8.
- **Top-down (de cima para baixo):** Abordagem de custeio que começa com os custos totais e os distribui para cada componente.
- **UTI:** Unidade de Terapia Intensiva.
- **Variantes B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.1 (P.1), B.1.1.28.2 (P.2), B.1.617, C.37:** Variantes conhecidas do SARS-CoV-2.



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 Vírus	16
2.2 Estudo de custo de doença.....	20
2.2.1 Metodologias de custeio	22
2.3 Implementação da vacina contra Covid-19 no Brasil.....	23
2.4 Vacinas Contra Covid-19	25
2.4.1. Vacina BNT162b2 Pfizer/BioNTech.....	25
2.4.2. Vacina Moderna mRNA-1273.....	26
2.4.3. Vacina AZD1222 Astra Zeneca – Universidade de Oxford.....	26
2.4.3.1 Vacina ChAdOx1-S AstraZeneca.....	26
2.4.4. Vacina Janssen Ad26.COVS.S.....	27
2.4.5. Vacina BIBP Sinopharm.	27
2.4.6. Vacina CoronaVac Sinovac.....	28
2.4.7. Vacina BBV152/COVAXIN Bharat Biotech.....	28
2.4.8. Vacina NVX-CoV2373 Novavax.....	29
2.4.9. Vacina Ad5-nCoV-S/Convidecia CanSino Biologics.....	30
2.4.10. Vacina VLA2001 Valneva SE.....	31
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Geral	32
3.2 Específicos.....	32
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 Componentes de custos	34
4.2 Método de custeio considerado.....	34



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1. ANÁLISE DE CUSTOS POR ANO	35
5.1.1 Custos estimados para o ano de referência de 2020	36
5.1.2 Custos estimados para o ano de referência de 2021	37
5.1.3 Custos estimados para o ano de referência de 2022	37
5.1.4 Custos estimados para o ano de referência de 2023	38
5.2 DISTRIBUIÇÃO DE VACINAS	42
5.3 DOSES APLICADAS POR ANO.....	44
5.4 COBERTURA VACINAL NO MARANHÃO.....	45
5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS CUSTOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO HOSPITALAR DA COVID-19 COM OS CUSTOS DAS VACINAS.....	47
6 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

A cepa SARS-CoV-2, denominada de novo coronavírus, tem causado grandes problemas a nível mundial, como a pandemia, cuja doença foi denominada de COVID-19. No século XXI, este é o primeiro registro de uma doença que afetou países de todos os continentes. (Lai *et al.*, 2020).

A disseminação desse vírus assumiu proporções pandêmicas, exigindo uma rápida resposta global. Em todo mundo registrou-se um número elevado de casos e elevada mortalidade (Khanna *et al.*, 2020). No Brasil, até o momento, foram registrados 38.592.310 casos confirmados e 710.427 óbitos da doença (BRASIL, 2024).

A doença mobilizou rapidamente os sistemas de saúde do mundo e em diversas pesquisas têm-se buscado conhecer o impacto dessa pandemia na economia, na sociedade, na saúde e na gestão pública.

No âmbito da saúde pública há necessidade de alocação de recursos de maneira a fornecer uma estimativa monetária do ônus econômico da doença na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Em momentos como esse, comparar a efetividade das decisões médicas com os custos das tecnologias aplicadas ao tratamento da morbidade permitirá ao gestor público ter informações concretas para subsidiar suas decisões (Oliveira, 2014; Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).

Em estudos de avaliação econômica há um crescente conhecimento de que a alocação de recursos deve ser feita de uma forma mais sistemática do que intuitiva. Alguns países têm introduzido diretrizes ou legislação para que se use avaliação para alguns cuidados com a saúde, mais frequentemente para incorporação de medicamentos (Eichler *et al.*, 2004; Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023)

Destarte, estudar custos de doença por metodologias sistematizadas tem ganhado espaço no planejamento orçamentário dos países, todavia, escassos são os estudos que compararam as metodologias de custeio.

Existem duas abordagens distintas para estimar os custos associados a uma doença. A primeira delas é conhecida como abordagem de cima para baixo, ou *top-down*, que começa com os valores totais de gastos em nível nacional para todas as doenças. A partir daí, por meio de um processo de desagregação, os custos específicos relacionados à doença em análise são determinados. Isso envolve a estimativa da proporção de casos de determinadas doenças (comorbidades) que podem ser atribuídos à doença em estudo, seguida pela multiplicação desse valor pelo custo médio do tratamento (Oliveira, 2014).

Por outro lado, a segunda abordagem é conhecida como abordagem de baixo para cima, ou *bottom-up*, na qual as estimativas são baseadas em uma amostra de casos e depois extrapoladas para toda a população afetada. Essa metodologia envolve a estimativa do excesso de utilização de serviços de saúde por indivíduos com a doença em questão, multiplicando esse valor pelos preços ou custos unitários correspondentes (Oliveira, 2014).

Nessa perspectiva, o presente trabalho analisou os custos do tratamento hospitalar da COVID-19, no estado do Maranhão, que ocupa a 19^o posição no ranking da covid-19 no Brasil de casos (BRASIL,2023), antes e depois da vacinação contra o SARS-CoV-2, bem como os custos das doses de vacina. Os resultados dessa análise poderão corroborar nos estudos que enfatizam a importância do investimento em pesquisa e na produção de vacinas eficazes contra agentes patogênicos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Vírus

Pequeno agente infeccioso capaz de se reproduzir exclusivamente no interior de uma célula viva hospedeira (Pereira, 2021). Esses agentes possuem um genoma próprio, independente do material genético da célula hospedeira. No entanto, sua sobrevivência e replicação dependem da maquinaria celular para obter energia, intermediários metabólicos e realizar a síntese protéica (Andersen *et al.*, 2020).

Embora os vírus não constituam células, apresentam um genoma de ácido nucleico que contém as instruções essenciais para seu processo replicativo, além de uma forma extracelular conhecida como vírion, que facilita o deslocamento do vírus de uma célula hospedeira para outra (Tortora, 2012; Li *et al.*, 2022). Esses agentes infecciosos conseguem realizar a replicação somente ao inserirem seu genoma em uma célula hospedeira apropriada, iniciando assim um quadro infeccioso. A categorização dos vírus pode ser realizada com base nos tipos de hospedeiros que afetam e, também, pela estrutura de seu genoma (Madigan *et al.*, 2016, p. 246).

Geralmente, os genes relacionados à interação com o hospedeiro estão localizados nas extremidades do genoma. Muitos desses genes não são essenciais para a replicação do vírus em cultura celular. Quando os vírus são geneticamente alterados para não expressarem esses genes, observa-se uma atenuação em modelos de infecção. Assim, pode-se afirmar que esses genes estão correlacionados com a virulência (Haller *et al.*, 2014).

Uma considerável parcela desses genes é responsável por codificar proteínas que diminuem a resposta antiviral do hospedeiro, impactando processos como apoptose, apresentação de antígeno e mecanismos de sinalização imune (Lefkowitz *et al.*, 2006).

Para que um vírus complete seu ciclo replicativo, é necessário induzir uma célula hospedeira viável a sintetizar todos os componentes essenciais para a produção de novos vírions. Esse processo resulta em uma curva de crescimento de ciclo único, durante a qual os vírions recém-sintetizados são liberados, se ligam à célula hospedeira e ficam disponíveis para infectar outras células (Rácz, 2015).

A replicação é marcada pela introdução do ácido nucleico viral na célula hospedeira. Subsequentemente, a quantidade de vírions ativos no interior da célula aumenta significativamente. Durante o período de latência viral, os vírions recém-sintetizados ainda não emergiram para fora da célula (Madigan *et al.*, 2016, p. 245).

O SARS-CoV-2 faz parte de uma extensa família de vírus de RNA, possuindo um único suporte com um genoma estruturado de RNA com um comprimento de 32 kilobases (kb) (Song *et al.*, 2019). Este é o genoma de vírus de RNA mais extenso conhecido pela humanidade. O SARS-CoV-2 apresenta uma característica distintiva: uma frequência de recombinação de RNA de fita positiva prolongada. Quando um hospedeiro é infectado por múltiplos coronavírus, eles têm a capacidade de combinar informações genéticas de diferentes fontes, resultando em uma elevada taxa de mutação. Isso pode levar a desafios durante o diagnóstico e na pesquisa para o desenvolvimento de vacinas (Li *et al.*, 2020).

O coronavírus SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae e, de acordo com a classificação mais recente, é considerado uma espécie do subgênero Sarbecovirus, gênero Betacoronavirus. Esses vírus, em geral, são conhecidos como coronavírus. Algumas espécies desse grupo têm alta capacidade de disseminação e podem causar doenças entéricas ou síndromes respiratórias graves (Li *et al.*, 2022). A posição taxonômica específica ainda não está precisamente determinada, mas a classificação atual foi estabelecida pelo Grupo de Estudo sobre a Coronaviridae do ICTV (De Wilde *et al.* 2018).

O material genético do coronavírus está contido no interior da partícula viral, associado às proteínas N, que desempenham a função de proteger o genoma viral (Yan *et al.*, 2020). As proteínas N organizam-se para formar um capsídeo cilíndrico e oco, composto por capsômeros que envolvem o material genético do vírus, conferindo à molécula uma estrutura helicoidal (Tortora *et al.*, 2012; Pereira *et al.*, 2021).

As espículas formadas pelas glicoproteínas S são estruturas que apresentam uma aparência de coroa característica, da qual se origina o termo "coronavírus". Estas espículas projetam-se do envelope para o ambiente externo e desempenham um papel fundamental na interação entre o vírus e o hospedeiro. Os receptores específicos na superfície da membrana plasmática da célula hospedeira reconhecem essas espículas, desencadeando a fusão da partícula viral e a liberação do material genético do vírus no interior da célula (Yuan *et al.*, 2020).

Ao longo do tempo, foram identificadas diversas espécies de coronavírus, totalizando sete que podem causar infecções em humanos. Destas, três são particularmente graves: SARS-CoV, MERS-CoV e o mais recente SARS-CoV-2. As restantes, nomeadamente HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-229E, tendem a provocar infecções com sintomas mais leves (ANDERSEN *et al.*, 2020). Essas espécies estão agrupadas em dois gêneros distintos: SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-

CoV-2, HCoV-HKU1 e HCoV-OC43 pertencem ao gênero Betacoronavirus, enquanto HCoV-NL63 e HCoV-229E são classificados no gênero Alfacoronavirus (Fang Li, 2017; Wan *et al.*, 2020; Pereira *et al.*, 2021).

Os coronavírus não eram inicialmente reconhecidos como perigosos até passarem por um processo mutacional que resultou no desenvolvimento de pneumonias e infecções respiratórias graves. O 2019-nCoV sofreu uma mutação que o tornou aerotransportado, podendo ser transmitido através do ar em uma distância média de aproximadamente 1,5 metros. Essa transmissão ocorre por meio de núcleos de gotículas misturados com ar altamente úmido, resultando em doenças respiratórias, especialmente em crianças e idosos (Haller *et al.*, 2014).

O SARS-CoV foi identificado em 2003, e o MERS-CoV em 2012, originando-se de morcegos e camelos, respectivamente. Dentro dessa sequência, o SARS-CoV-2, que compartilha 96% de similaridade com o SARS-CoV, também é considerado proveniente de morcegos, tendo sido transmitido através do contato humano-animal no mercado de carne em Wuhan, província de Hubei, China. No entanto, devido a mutações, adquiriu a capacidade de se espalhar de humano para humano (Paraskevis *et al.*, 2020).

De acordo com Paraskevis *et al.* (2020), a hipótese de que o 2019-nCoV originou-se de morcegos era plausível, dado que o nCoV não apresentava mosaicos em quase metade de seu genoma, permanecendo dentro de uma linhagem única no Betacoronavirus. A análise desses atributos genômicos e suas potenciais interações com as propriedades dos vírus, assim como a virulência em humanos, demanda uma atenção mais detalhada.

Anteriormente, foi observado que os genomas de RNA de vírus que afetam os seres humanos apresentam um único quadro de leitura aberta, o qual é traduzido em uma poliproteína única. Essa poliproteína é subsequentemente processada cataliticamente para gerar proteínas virais funcionais mais curtas. Contudo, o mecanismo de replicação dos coronavírus revelou um padrão incomum, envolvendo um processo de replicação em duas etapas (Maier *et al.*, 2015).

A estrutura genômica do SARS-CoV-2 revela que aproximadamente dois terços de toda a carga genética, equivalente a cerca de 20 kb, são destinados à síntese de proteínas relacionadas à replicação (Chan *et al.*, 2020; De Wit *et al.*, 2016). As sequências correspondentes à menor proporção, localizadas na direção da 3ª região do RNA, estão associadas aos genes que codificam as proteínas estruturais do vírion, como as glicoproteínas S, responsáveis pelo reconhecimento das células hospedeiras, e aos genes que codificam as proteínas do envelope que protegem o genoma. Além disso, há várias

proteínas acessórias com funções desconhecidas, as quais, até o momento, não apresentam relação com a replicação viral (Fehr *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2021).

As variações moleculares nos sítios de reconhecimento, que também implicam a atuação de diversas enzimas, desempenham um papel significativo no nível de virulência do patógeno. Enzimas como furina, tripsina, catepsina e outros grupos enzimáticos ativam os sítios glicoprotéicos virais, promovendo a quebra dessas estruturas e intensificando a interação entre o patógeno e o hospedeiro (Ou *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2016).

Foram descritas mutações na sequência nucleotídica da glicoproteína S que não foram identificadas nos resultados da sequência genética de outros coronavírus. Especificamente, uma mutação na sequência nucleotídica da glicoproteína S resultou na inserção de doze novos nucleotídeos. Essas mutações causam alterações moleculares que levaram à criação de um local de clivagem polibásica, mediando uma ação proteolítica pela enzima furina nas subunidades da glicoproteína S, que são clivadas por esse grupo de proteases (Andersen *et al.*, 2020; Pereira *et al.*, 2021; Ou *et al.*, 2020).

Durante o decorrer da pandemia de COVID-19, estudos genéticos realizados em diversos países e em diferentes momentos evidenciaram que o SARS-CoV-2 passou por uma série de mutações. Tais mutações são inerentes ao processo de replicação viral e são mais frequentes em vírus com genoma RNA. A maioria dessas mutações não apresenta um impacto significativo, sendo consideradas neutras, ou seja, não conferem vantagem nem desvantagem ao vírus (BUTANTAN, 2021). Todavia, um reduzido conjunto de mutações pode resultar em novas características químicas das proteínas virais, provocando alterações na maneira como o vírus se comporta durante as infecções (BUTANTAN, 2022).

No Brasil, foram identificadas diversas variantes circulantes, tais como a ALFA (Variante B.1.1.7 – Variante do Reino Unido), BETA (Variante B.1.351 – Variante Sul-Africana), GAMA (Variante B.1.1.28.1 ou P.1 – Variante Brasileira – Manaus), ZETA (Variante B.1.1.28.2 ou P.2 – Variante Brasileira – Rio de Janeiro), DELTA/KAPA (Variante B.1.617 – Variante Indiana), LAMBDA (Variante C.37 – Variante Andina) e as mais recentes variantes ÔMICRON (BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, FE.1, JD.1, JN.1, XBB, XBB.1.5.70) (Michelon, 2021; FIOCRUZ, 2024).

2.2 Estudo de custo de doença

O estudo de custo de doença é uma etapa necessária e essencial para a realização de estudos econômicos de intervenções de saúde (Drummond *et al.*, 2005). Trabalhos sobre estudo de custo de doença começaram a ser identificados em estudos econômicos a partir da década de 1960. Desde então vários autores dedicaram-se ao aprimoramento de suas metodologias (Oliveira *et al.*, 2014).

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, tanto positivas quanto negativas. Tais estudos são importantes para que se tenha uma base sobre o que é gasto, assim ajudando nas decisões sobre priorização de intervenções e alocação de recursos (BRASIL, 2019).

O estudo de custo de doença objetiva-se na identificação e mensuração dos custos totais referentes a uma determinada doença (Araujo, 2011). A essência do método empregado nesse tipo de estudo consiste em: 1) reconhecimento dos casos; 2) a identificação, mensuração e avaliação dos custos relativos à doença investigada e 3) cálculo de custos da doença.

As principais razões para que um estudo de custos de doença possa ser realizado são: i) fornecer dados de entrada para uma análise de avaliação econômica; ii) descrever carga global de uma doença específica para o sistema de saúde ou para a sociedade (Araujo, 2011).

Dois metodologias podem ser usadas na estimativa de custos de doença, estimativa baseada na prevalência ou na incidência. O custo da doença em relação à sua prevalência considera todos os casos existentes durante um período determinado, em geral um ano, assim como os recursos utilizados para sua prevenção e reabilitação (Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).

Habitualmente são incluídos nas análises os efeitos provocados em consequência da morbidade e mortalidade durante o ano considerado. Por outro lado, o custo da doença baseado na incidência concentra-se nos casos novos da doença que foram detectados em um determinado ano, e no consumo de recursos que eles implicam, a partir de seu diagnóstico até a superação da doença, ou seja por cura ou falecimento (Secoli *et al.*, 2010).

Custo é um componente essencial em todas as formas de avaliações econômicas. Nos estudos de custos de doença podem ser incluídos os custos do setor de saúde, o valor da perda de produtividade pelo paciente ou cuidador e os custos intangíveis. Na literatura,

tradicionalmente, os custos têm sido classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis, onde:

- a) Custos diretos: são referentes à recursos efetivamente empregados no cuidado da doença; são classificados ainda em **custos médicos** e **não médicos**. Os custos médicos diretos são aqueles relacionados ao fornecimento de serviços médicos, tais como: internações, honorários médicos, exames, medicamentos e custos de quaisquer eventos adversos, ou seja, aqueles estritamente relacionados às ações em saúde necessárias à intervenção ou doença estudada. Os custos não médicos são aqueles relacionados às despesas com transporte, contratação de cuidadores, dietas especiais, que sejam resultado direto da doença, mas não relacionados aos serviços médicos.
- b) Custos indiretos: são os referentes à perda de produtividade em função da doença ou seu tratamento, que pode incorrer no próprio paciente ou em seus cuidadores. Pode ser medido de duas formas: por absenteísmo (falta ao trabalho devido a doença, tratamento, mortalidade e incapacidade permanente) ou presenteísmo (paciente ou cuidador estão trabalhando, mas a produtividade é reduzida por causa dos problemas de saúde) (Araujo, 2011). Também é considerado custo indireto o custo relacionado à utilização do tempo pelo paciente ou cuidador para o tratamento da doença ou cuidados relacionados a ela. (Vanni *et al.*, 2009; Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).
- c) Custos intangíveis: associados aos aspectos intangíveis de uma intervenção ou condição de saúde, a exemplo: perda de bem-estar, sofrimento, dor, ansiedade etc. Apesar de terem sua inclusão recomendada, em geral não são usadas devido às dificuldades em mensurá-las (Araujo, 2011; Drummond *et al.*, 2005; Vanni *et al.*, 2009; Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).

Nos estudos de custo de doença a escolha da perspectiva adotada (Tabela 1) depende de quem paga e quem recebe os benefícios da intervenção em saúde que está sendo avaliada, ou seja, pela questão que o estudo se destina a responder. Deve ser claramente definida as etapas iniciais do estudo e, os custos que serão incluídos são dependentes da perspectiva do estudo (Drummond *et al.*, 2005; Vanni *et al.*, 2009).

Tabela 1 – Componentes de custos adotados de acordo com a perspectiva do estudo de custo de doença.

PERSPECTIVA	CUSTOS MÉDICOS	CUSTOS NÃO MÉDICOS	CUSTOS INDIRETOS
Sociedade	X	X	X
Sistema de saúde	X	-	-
Família/paciente	X (despesas sem cobertura pelo sistema de saúde)	X	x

Fonte: (Araujo, 2011).

2.2.1 Metodologias de custeio

Não há consenso na literatura quanto à melhor prática na estimativa de custos, entretanto a descrição dos objetivos do estudo de custeio de maneira específica, mensurável, alcançável, relevante e demarcada temporalmente é recomendada e dotada de consenso na literatura. Estimar custos implica três importantes etapas: (1) a identificação dos custos relevantes à avaliação; (2) a mensuração dos recursos usados; e, (3) valoração dos recursos (BRASIL, 2019).

Na identificação dos itens de recursos pode se considerar a descrição detalhada do manejo clínico, como exemplo os descritos nas diretrizes clínicas ou definidos a partir de revisão de prontuário, da literatura, entrevistas e consultas com especialistas. É importante ressaltar que os componentes identificados estejam classificados de forma a refletir o sistema de custeio adotado (Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).

Na mensuração dos recursos podem ser empregadas as técnicas de microcusteio (do inglês *micro-costing*) ou macrocusteio (do inglês *gross-costing*). O microcusteio pode se basear em métodos observacionais – questionários, entrevistas, prontuários médicos, diretrizes terapêuticas, classificação contábil etc. Ou em métodos baseados em participantes (ensaios clínicos, questionários etc.) com coleta de dados primários. O macrocusteio pode ser realizado a partir de bancos de dados administrativos, sistema de DRG's (*Diagnosis-related Groups*), ou seja, dados secundários. A escolha pela técnica dependerá do detalhamento e confiabilidade requerida pelo estudo, assim como pela viabilidade na obtenção dos dados (Araujo, 2011; Drummond *et al.*, 2005)

Na valoração dos componentes de custos as técnicas de cima para baixo (do inglês *top-down*) ou a técnica de baixo para cima (do inglês *bottom-up*) são empregadas. A técnica de cima para baixo (*top-down*) implica na utilização de estimativas menos detalhadas de custos, baseada em registros de despesas agregadas, como exemplo os

registros do Sistema de Informação Hospitalar do DATASUS. Ao passo que na abordagem de baixo para cima (*bottom-up*) cada um dos itens ou componentes de custo é previsto separadamente (Nunes, 2014).

A mensuração da quantidade de recursos utilizados e a valoração dos recursos constituem a essência das estimativas de custos (Drummond *et al.*, 2005) com diferentes níveis de acurácia como apresentado na Figura 1, determinados pela identificação de componentes de custo (macrocusteio ou microcusteio) e valorização dos componentes de custo (*bottom-up* ou *top-down*).

		resource use	
		-	+
		Accuracy	
Unit costs Accuracy	-	Top down gross costing	Top down microcosting
	+	Bottom up gross costing	Bottom up microcosting

Figura 1 – Nível de acurácia das metodologias de custeio.

Fonte: (Tan, 2009).

No microcusteio *bottom up* todos os itens de custo relevantes são mensurados e valorados individualmente, o que resulta em custos unitários específicos de pacientes. Em função da grande acurácia, é considerado como padrão ouro das metodologias de custeio para avaliação econômica. Porém a viabilidade de execução torna-se um grande desafio, principalmente em função do tempo necessário para sua realização (Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).

No microscuteio do tipo *top down*, também são mensurados todos os itens de custo relevantes, porém emprega custos unitários médios por paciente. No macrocusteio (*gross costing*) os itens de custeio são identificados de forma agregada, englobando um ou alguns componentes de custo mais relevantes para o serviço analisado. Trata-se de um método mais factível quando comparado ao microcusteio, contudo, apresenta menor grau de precisão nas estimativas de custo (Drummond *et al.*, 2005; Tan, 2009, Nunes, 2014; Oliveira *et al.*, 2023).

2.3 Implementação da vacina contra Covid-19 no Brasil

Em 17 de janeiro de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu autorização de uso emergencial para duas vacinas contra a Covid-19 no Brasil.

Uma delas produzida pelo laboratório Sinovac (China) em colaboração com o Instituto Butantan, enquanto a segunda foi desenvolvida pelo laboratório Serum (Índia) em parceria com a Universidade de Oxford. Vale destacar que a tecnologia dessa última vacina integra um acordo entre o laboratório AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz (Michelon, 2021).

No que diz respeito à chegada das vacinas no Brasil através do Covax Facility, não é condicionada à presença de registro ou autorização no país. Portanto, as vacinas aprovadas pela OMS para esse consórcio têm permissão para ingressar no Brasil. Mais de 150 países participaram dessa iniciativa. A inclusão do Brasil, formalizada em 25 de setembro de 2020, garante acesso a 42,5 milhões de doses (ANVISA, 2021).

Em relação a esse acesso, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 465/2021, de 9 de fevereiro de 2021, estipula a isenção de registro e autorização de uso emergencial, assim como os procedimentos para importação e supervisão das vacinas contra a Covid-19 adquiridas pelo Ministério da Saúde, no contexto do Instrumento de Acesso Global de Vacinas Covid-19 (ANVISA, 2021).

A vacinação contra a Covid-19 buscou primariamente prevenir internações e fatalidades decorrentes da doença, especialmente em grupos mais suscetíveis a complicações. As análises de fase III das vacinas contra a Covid-19 evidenciaram uma eficácia global satisfatória na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2, com uma eficácia superior a 70% na prevenção de casos graves, diminuindo, portanto, a necessidade de hospitalização (Michelon, 2021)

Para a organização da Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19, foi essencial estabelecer e priorizar grupos a serem vacinados, selecionados com base no risco de contrair a doença, desenvolver complicações ou falecer. Esses grupos incluem indivíduos com doenças crônicas, como câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, doença renal, doenças respiratórias, enfermidades hematológicas, obesidade e pessoas acima de 60 anos (Pirozi, 2021).

Os profissionais de saúde, devido ao seu papel na linha de frente do cuidado aos pacientes com Covid-19, também foram identificados como grupo prioritário. Outros grupos, como indígenas, quilombolas, população ribeirinha, detentos, professores e outros trabalhadores considerados essenciais, foram gradualmente incorporados à estratégia de vacinação no Estado, em uma relação implícita com a cobertura vacinal e a disponibilidade dos imunobiológicos (MARANHÃO, 2021).

2.4 Vacinas Contra Covid-19

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou dez vacinas contra a COVID-19, fornecendo recomendações sobre a utilização. Essas vacinas são fabricadas por diferentes empresas, incluindo Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat, Novavax, Casino e Valneva (OMS, 2022).

2.4.1. Vacina BNT162b2 Pfizer/BioNTech

Desenvolvida pela Pfizer em parceria com a BioNTech, a vacina BNT162b2 é produzida a partir da identificação do antígeno específico do vírus SARS-CoV-2, a proteína *spike*, que desencadeia a resposta imune. O mRNA correspondente a essa proteína é então sintetizado em laboratório. Em seguida, o mRNA é encapsulado em nanopartículas lipídicas, que protegem o mRNA e facilitam sua entrega às células do corpo. Essas etapas são essenciais para garantir a eficácia e segurança da vacina na indução da imunidade contra a COVID-19 (OMS, 2022).

O ensaio randomizado da vacina mostrou que um regime de duas doses de BNT162b2, administrado com um intervalo de 21 dias, conferiu 91% de proteção contra infecção sintomática por SARS-CoV-2, com a cepa ancestral, em pessoas com 16 anos ou mais. Este resultado foi observado 7 dias após a segunda dose e foi consistente em todos os subgrupos demográficos. A imunogenicidade aumentou com um intervalo mais longo entre as doses, destacando que intervalos prolongados resultaram em boa resposta imunitária, mesmo em adultos mais velhos (OMS, 2022).

Estudos adicionais mostraram que a eficácia da vacinação é consistente com os resultados dos ensaios de fase 3 na população em geral. No entanto, há uma diminuição da proteção ao longo do tempo, especialmente contra variantes como Delta e Ômicron, embora a proteção contra doenças graves tenha sido menos afetada. Para combater essa diminuição da proteção, uma dose de reforço de BNT162b2 foi administrada aproximadamente 6 meses após o regime de duas doses. Esta terceira dose demonstrou induzir uma forte resposta imunitária, oferecendo proteção prolongada contra a COVID-19, incluindo variantes preocupantes (OMS, 2022).

Uma terceira dose da vacina BNT162b2 induz uma resposta imunitária forte e ampla, proporcionando proteção prolongada contra a COVID-19, inclusive contra variantes preocupantes. O perfil de segurança dessa terceira dose é semelhante ao do regime inicial, sem preocupações adicionais identificadas e sem aumento significativo de eventos adversos (OMS, 2022).

2.4.2. Vacina Moderna mRNA-1273.

A vacina Moderna mRNA-1273 é uma vacina de mRNA desenvolvida pela Moderna para prevenir a COVID-19. Assim como outras vacinas de mRNA, como a Pfizer-BioNTech, ela funciona fornecendo instruções genéticas para as células produzirem uma proteína específica do vírus SARS-CoV-2, desencadeando uma resposta imunológica (OMS, 2022).

Resultados iniciais do ensaio de fase 3 da vacina Moderna mRNA-1273 em pessoas com mais de 18 anos, mostraram eficácia na prevenção da COVID-19 de 94%. Após acompanhamento médio de 5,3 meses, a eficácia na prevenção da doença foi de 93%, incluindo 98% na prevenção de formas graves e 63% na prevenção de infecções assintomáticas. Embora os níveis de anticorpos tenham diminuído ao longo do tempo, permaneceram elevados. Estudos adicionais confirmaram a eficácia da vacina na prevenção de COVID-19 sintomática, hospitalizações e mortes (OMS, 2022).

2.4.3. Vacina AZD1222 Astra Zeneca – Universidade de Oxford.

A vacina AZD1222, desenvolvida pela AstraZeneca em colaboração com a Universidade de Oxford. Esta é uma vacina de vetor viral baseada em adenovírus não replicante. Ela funciona inserindo uma parte do material genético do vírus SARS-CoV-2 em um adenovírus modificado, permitindo que o sistema imunológico reconheça e desenvolva uma resposta contra o vírus. A vacina AZD1222 demonstrou eficácia na prevenção da COVID-19 e foi autorizada para uso em várias partes do mundo (OMS, 2022).

O ensaio global de fase 3 da vacina AZD1222 envolveu mais de 32.000 participantes em vários países, incluindo Chile, Peru e Estados Unidos. A vacina demonstrou uma eficácia de 74% na prevenção da infecção sintomática por SARS-CoV-2, sendo ainda mais eficaz, atingindo 83,5%, em participantes com 65 anos ou mais. Além disso, nenhum caso grave ocorreu entre os vacinados, enquanto oito casos foram observados no grupo placebo (OMS, 2022).

2.4.3.1 Vacina ChAdOx1-S AstraZeneca

As vacinas contra a COVID-19, como a ChAdOx1-S (recombinante), têm sido submetidas à avaliação regulatória com base nos principais dados clínicos fornecidos pela AstraZeneca para a AZD1222 e são autorizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio do procedimento de lista de uso de emergência. Com diferentes nomes comerciais, como vacina AstraZeneca COVID-19, Vaxzevria e COVISHIELD, essas

vacinas são consideradas totalmente equivalentes, independentemente do local de fabricação ou do nome do produto. Assim, as recomendações provisórias são aplicáveis universalmente a todas as vacinas ChAdOx1-S. Essa orientação é fundamentada na evidência inicial resumida nos documentos de referência sobre a vacina AZD1222 contra a COVID-19, desenvolvidos pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca, bem como no Documento de referência sobre a doença COVID-19 e vacinas (OPAS, 2021)

A vacina ChAdOx1-S, com eficácia de 72%, foi demonstrada em ensaios de fase 3, independentemente do intervalo entre as doses, variando de 4 a 12 semanas. Diante da urgente necessidade global de vacinas contra a COVID-19, a OMS recomenda priorizar profissionais de saúde e idosos na vacinação, seguindo diretrizes de priorização baseadas em evidências. A eficácia da vacina tende a ser maior com intervalos de dose mais longos, entre 4 e 12 semanas, conforme indicado por níveis mais elevados de anticorpos com esse intervalo (OPS, 2021).

2.4.4. Vacina Janssen Ad26.COV2.S.

A vacina Ad26.COV2.S contra COVID-19, desenvolvida pela Janssen Pharmaceuticals, é um vetor de adenovírus sorotipo 26 (Ad26) recombinante e incompetente para replicação que codifica uma proteína *spike* SARS-CoV-2 estabilizada e de comprimento total. Logo, esta vacina não contém adjuvantes, conservantes, materiais de origem animal ou tecidos fetais (OMS, 2022).

O ensaio de eficácia da fase 3 da vacina Ad26.COV2.S mostrou que uma única dose ofereceu proteção contra casos moderados a graves de COVID-19, com eficácia de 67% pelo menos 14 dias após a administração e 66% pelo menos 28 dias após a administração. Especificamente, a eficácia contra casos graves a críticos foi ainda mais alta, atingindo 77% para início em até 14 dias e 85% para início em até 28 dias após a vacinação. Essa eficácia foi consistente em diferentes sexos, idades e grupos étnicos. No entanto, após cerca de 4 meses de acompanhamento, a eficácia contra a doença sintomática diminuiu para cerca de 50%, enquanto a proteção contra casos graves a críticos foi mantida (OMS, 2022).

2.4.5. Vacina BIBP Sinopharm.

A vacina COVID-19 BIBP, também conhecida como vacina Sinopharm, é desenvolvida pela *China National Pharmaceutical Group* (Sinopharm). Ela é uma vacina inativada que utiliza o vírus SARS-CoV-2 inativado para desencadear uma resposta imune no organismo. A vacina é administrada em duas doses, com um intervalo de

algumas semanas entre elas. A vacina Sinopharm demonstrou eficácia na prevenção da COVID-19 e tem sido autorizada para uso em várias partes do mundo (OMS,2022).

A vacina COVID-19 BIBP é uma vacina de vírus completo inativado com adjuvante de hidróxido de alumínio. Um ensaio de fase 3 em vários países mostrou que duas doses, administradas com um intervalo de 21 dias, têm uma eficácia de 79% contra infecção sintomática por SARS-CoV-2, 14 ou mais dias após a segunda dose. A eficácia contra hospitalização foi de 79%. A duração média do acompanhamento disponível foi de 112 dias. Embora os dados sobre a eficácia da vacina sejam limitados, as evidências revisadas pela OMS sugerem que os benefícios conhecidos da vacina superam os riscos conhecidos ou considerados possíveis (OMS, 2022).

2.4.6. Vacina CoronaVac Sinovac.

A vacina Sinovac, também conhecida como CoronaVac, é uma vacina de vírus inativado desenvolvida pela Sinovac Biotech, uma empresa farmacêutica sediada na China. Esta vacina é administrada em duas doses e funciona estimulando o sistema imunológico a produzir uma resposta contra o vírus SARS-CoV-2. A eficácia da vacina Sinovac na prevenção da COVID-19 varia em diferentes estudos e contextos, mas demonstrou ser eficaz na redução da gravidade da doença e na prevenção de hospitalizações e mortes (OMS, 2022).

A vacina Sinovac-CoronaVac é uma vacina de vírus completo inativado com adjuvante de hidróxido de alumínio. Em um ensaio de fase 3 realizado no Brasil, duas doses administradas com um intervalo de 14 dias demonstraram eficácia de 51% contra infecção sintomática por SARS-CoV-2, 100% contra COVID-19 grave e 100% contra hospitalização, começando 14 dias após a segunda dose. A eficácia foi consistente em diferentes grupos demográficos e independente de infecção prévia por SARS-CoV-2. A duração média do acompanhamento foi de 73 dias. Dados provisórios de ensaios de fase 3 na Indonésia e na Turquia também apoiaram a eficácia da vacina. As evidências revisadas pela OMS sugerem que os benefícios conhecidos da Sinovac-CoronaVac superam os riscos conhecidos ou considerados possíveis (OMS, 2022).

2.4.7. Vacina BBV152/COVAXIN Bharat Biotech.

A vacina BBV152, também conhecida como COVAXIN, é uma vacina desenvolvida pela Bharat Biotech, uma empresa farmacêutica da Índia. Esta é uma vacina de vírus inativado que utiliza uma plataforma tradicional de desenvolvimento de vacinas. A COVAXIN é administrada em duas doses e demonstrou eficácia na prevenção da

COVID-19 em estudos clínicos. Os dados de eficácia e segurança desta vacina continuam a ser revisados e atualizados à medida que mais informações são disponibilizadas (OMS, 2022).

A vacina Bharat Biotech (BBV152) é composta por um antígeno SARS-CoV-2 inativado, adsorvido em alúmen e formulado com um agonista de receptor toll-like (TLR) 7/8, chamado Imidazo quinolin gallamida (IMDG), e o conservante 2-fenoxietanol. Esta vacina é administrada em duas doses, com um intervalo de 4 semanas entre elas. As vacinas inativadas, como a BBV152, têm sido utilizadas com sucesso para doenças como gripe sazonal, poliomielite e hepatite A. O adjuvante IMDG é uma novidade que aumenta a imunogenicidade da vacina, e estudos sugerem que agonistas do TLR 7/8 podem melhorar as respostas imunes benéficas contra a COVID-19 (OMS, 2022).

O ensaio de fase 3 da vacina BBV152 recrutou participantes com 18 anos ou mais, e uma análise provisória até maio de 2021 mostrou uma eficácia de 78% contra COVID-19 de qualquer gravidade, 14 ou mais dias após a segunda dose. A eficácia foi especialmente alta em adultos com menos de 60 anos (79%) e, também, demonstrou eficácia significativa em adultos mais velhos (68%). A vacina mostrou ser eficaz na prevenção de casos graves de COVID-19, com uma eficácia de 93%. Além disso, a eficácia contra a infecção assintomática por SARS-CoV-2 foi de 64%. A vacina BBV152 apresentou um perfil de segurança aceitável, com raros casos de reações de hipersensibilidade, e nenhuma reação alérgica grave foi relatada nos estudos clínicos (OMS, 2022).

Dados revisados pela OMS apoiam a conclusão de que os benefícios conhecidos da vacina BBV152 superam os riscos conhecidos ou considerados possíveis, e, portanto, a OMS recomenda o uso desta vacina em indivíduos maiores de 18 anos (OMS, 2022).

2.4.8. Vacina NVX-CoV2373 Novavax.

A vacina NVX-CoV2373, desenvolvida pela Novavax, é uma vacina de subunidade proteica que utiliza tecnologia de nanopartículas. Esta vacina contém proteínas spike do vírus SARS-CoV-2, que são apresentadas ao sistema imunológico para desencadear uma resposta imune contra o vírus. A NVX-CoV2373 não contém o vírus vivo e, desse modo, não pode causar COVID-19. Ela é administrada em duas doses, com um intervalo de algumas semanas entre elas. Estudos clínicos mostraram que a vacina NVX-CoV2373 é eficaz na prevenção da COVID-19 e é bem tolerada, com poucos efeitos colaterais relatados (OMS, 2022).

A vacina NVX-CoV2373 é uma vacina baseada em proteínas, composta por nanopartículas de proteína spike SARS-CoV-2 recombinante, que são administradas em conjunto com o adjuvante Matrix-MTM. Este adjuvante é uma saponina que promove a ativação do sistema imunológico para aumentar a eficácia da vacina. A NVX-CoV2373 foi avaliada em ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3, mostrando um perfil de segurança aceitável em adultos com 18 anos ou mais (OMS, 2022).

Em um estudo de Fase 3 realizado no Reino Unido, onde a variante Alfa do SARS-CoV-2 era predominante, a vacina demonstrou uma eficácia de 90% contra COVID-19 sintomática após 7 dias da segunda dose. A proteção contra doença grave foi de 100% após 6 meses de acompanhamento. A vacina mostrou eficácia consistente em diferentes faixas etárias, com uma VE de 90% em pessoas com menos de 65 anos e 89% em pessoas com 65 anos ou mais (OMS, 2022).

Em outros estudos realizados em diferentes regiões durante períodos de prevalência de diferentes variantes do vírus também mostraram eficácia. Por exemplo, em um estudo na África do Sul, onde a variante Beta era predominante, a eficácia contra COVID-19 sintomática foi de 49%. Já nos EUA e México, onde múltiplas variantes estavam circulando, a eficácia contra COVID-19 sintomática foi de 90% (OMS, 2022).

Os dados dos ensaios clínicos indicam que a vacina NVX-CoV2373 é eficaz na prevenção da COVID-19 sintomática e grave em diferentes contextos epidemiológicos e faixas etárias, com um número significativamente menor de casos graves entre os vacinados em comparação com o grupo placebo (OMS, 2022).

2.4.9. Vacina Ad5-nCoV-S/Convidecia CanSino Biologics.

A vacina Ad5-nCoV-S, também conhecida como Convidecia ou PakVak, é uma vacina de dose única desenvolvida pela CanSino Biologics da China. É uma vacina baseada em vetor viral que utiliza um adenovírus humano não replicante do tipo 5 (Ad5) para transportar e entregar o gene da proteína *spike* do coronavírus SARS-CoV-2. Essa proteína é então expressa no organismo, desencadeando uma resposta imunológica contra o vírus. A vacina é administrada em uma única dose e tem sido objeto de vários ensaios clínicos para avaliar sua segurança e eficácia (OMS, 2022).

Um ensaio clínico de fase 3, abrangendo vários países e controlado por placebo, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da vacina Ad5-nCoV, administrada em dose única, no combate à COVID-19. O estudo envolveu mais de 36.000 participantes

adultos, com uma divisão equitativa entre os grupos vacinados e não vacinados. A análise dos dados ocorreu antes do surgimento das variantes Delta e Ômicron (OMS, 2022).

A eficácia da vacina foi avaliada 28 dias após a vacinação, demonstrando uma redução significativa nos casos de COVID-19 confirmados por PCR no grupo vacinado em comparação com o grupo placebo. A vacina também mostrou eficácia na prevenção de casos graves da doença. Não foram observadas diferenças significativas na eficácia da vacina com base em idade, raça, sexo ou índice de massa corporal. Quanto à segurança, não houve diferenças significativas na incidência de eventos adversos graves entre o grupo vacinado e o grupo placebo (OMS, 2022).

Os eventos adversos mais comuns foram dor de cabeça e dor no local da injeção, com uma incidência maior no grupo vacinado em comparação com o grupo placebo. No geral, a vacina demonstrou um perfil de segurança aceitável e eficácia na prevenção da COVID-19 sintomática e grave (OMS, 2022).

2.4.10. Vacina VLA2001 Valneva SE.

A vacina VLA2001 é uma vacina de subunidade proteica desenvolvida pela empresa austríaca Valneva SE. Ela é composta pela proteína *spike* (S) do vírus SARS-CoV-2, que é administrada juntamente com um adjuvante à base de alumínio para aumentar a resposta imunológica. A VLA2001 utiliza uma abordagem semelhante a outras vacinas de subunidade proteica, onde fragmentos específicos do vírus são usados para estimular uma resposta imune contra a COVID-19 (OMS, 2022).

A VLA2001 é uma vacina contra a COVID-19 desenvolvida utilizando uma abordagem de vírus inteiro inativado, purificado e com adjuvante. Ela consiste na proteína *spike* do vírus SARS-CoV-2, que é adsorvida ao alúmen com um adjuvante agonista do receptor toll-like 9. Após a administração, essa vacina estimula a produção de anticorpos neutralizantes e outras respostas imunes que se acredita contribuir para a proteção contra a COVID-19. As vacinas inativadas, como a VLA2001, são conhecidas por sua segurança, uma vez que não podem replicar-se e, portanto, não podem causar infecção nos indivíduos vacinados (OMS, 2022).

No entanto, neste momento, não há dados disponíveis sobre a eficácia da vacina VLA2001. A avaliação até o momento se baseia nos dados de imunogenicidade, que mostram a capacidade da vacina de estimular uma resposta imunológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece que, em certas situações, dados de imunogenicidade podem ser utilizados para inferir a eficácia da vacina, conforme acordado sob os auspícios

da Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA). Isso é especialmente relevante em situações em que não há uma correlação estabelecida entre a resposta imune e a proteção contra a doença (OMS,2022).

Em suma, a VLA2001 é uma vacina promissora contra a COVID-19, baseada em uma plataforma conhecida por sua segurança, mas ainda são necessárias mais pesquisas para determinar sua eficácia na prevenção da doença. A avaliação contínua dos dados de imunogenicidade e futuros estudos clínicos fornecerão informações adicionais sobre o desempenho dessa vacina na luta contra a pandemia (OMS,2022).

A OMS continua a avaliar outras vacinas em diferentes estágios de testes clínicos e pré-clínicos. Ademais, algumas autoridades regulatórias nacionais (ARN) em diversos países concederam autorização para o uso de outras vacinas contra a COVID-19 em seus respectivos territórios.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estimar e comparar os custos do tratamento hospitalar da COVID-19 e da vacina contra o SARS-COV-2 no estado do Maranhão, na perspectiva do SUS.

3.2 Específicos

- Gerar dados de casos da COVID-19 a partir dos registros de boletins epidemiológicos estaduais de saúde durante o período estudado;
- Estimar os custos associados ao tratamento hospitalar, na enfermaria e na UTI, da COVID- 19 na perspectiva do SUS durante a pandemia;
- Estimar os custos da vacinação contra o SARS-COV-2.
- Comparar os custos associados ao tratamento hospitalar e os custos das vacinas.

4 METODOLOGIA

Este estudo analisou o período de março de 2020 a março de 2023 no estado do Maranhão, utilizando os dados de casos novos, faixa etária, sexo, disponibilidade de leitos (tanto para enfermaria quanto para UTI) e óbitos obtidos nos boletins epidemiológicos disponibilizados pela Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão.

O estado do Maranhão está situado no oeste da Região Nordeste e possui uma área territorial de 329.651,496 km², que é dividida em 217 municípios, com uma população estimada em 6.776.699, segundo dados do IBGE (2022). O estado teve o primeiro caso de COVID-19 registrado em 20 de março de 2020, e o primeiro óbito confirmado dez dias depois na capital do estado, São Luís (Cardoso, 2023). Quanto à organização do sistema de saúde, a atual configuração foi estabelecida em 2011 pela Comissão Intergestora Bipartite. Essa configuração divide o estado em 19 regiões de saúde e oito macrorregiões, com o objetivo de criar um sistema de saúde eficaz para atender às necessidades organizacionais de ações e serviços de saúde (Almeida, 2020). Desde o início da crise, a rede de saúde estadual passou por uma rápida expansão, com mais de 30 inaugurações ou ampliações de unidades de saúde e leitos em menos de um ano. Isso envolveu a adição de leitos de UTI e enfermaria em vários hospitais, como o Hospital Macrorregional Alexandre Mamede Trovão em Coroatá, que recebeu 10 leitos de UTI e 16 leitos de enfermaria. Além disso, 200 leitos foram alocados para casos graves da doença em várias regiões do estado. Ao longo de 2021, foram incorporados 659 novos leitos, compreendendo 427 clínicos e 232 de UTI, em resposta à crescente demanda por assistência hospitalar (MARANHÃO, 2021).

Os custos hospitalares dos casos tratados em enfermaria e em Unidade de Terapia Intensiva - UTI e os custos das doses de vacina, foram estimados utilizando a metodologia de custeio *gross-costing/top-down* (macro-custeio/de cima para baixo), a qual foi aplicada na coleta de informações por meio do sistema SIGTAP/Datasus - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde, assim como nos boletins epidemiológicos da Covid-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão, para leitos exclusivos destinados à COVID-19, isto é, custos por ressarcimento.

Os dias de internações em enfermaria e UTI foram utilizados os mesmo para todos os anos a qual foram realizadas as análises. Bem como a taxa de casos confirmados que exigiram internações em enfermaria e UTI.

Além disso, foram considerados dados provenientes do Painel Covid-19 da Secretaria de Estado de Saúde do Maranhão, do Painel Covid-19 no Brasil - Casos e Óbitos, do Painel Vacinômetro COVID-19 do Ministério da Saúde e do Painel de Cobertura Vacinal Covid -19, também fornecido pelo Ministério da Saúde.

Os registros de casos foram estratificados por idade nas faixas etárias de 0 a 9 anos, de 10 a 19 anos, de 20 a 29 anos, de 30 a 39 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos,

de 60 a 70 anos, mais de 70 anos e os “não informados”, dos sexos Masculino e Feminino. Foi calculada a taxa de letalidade por ano, aplicando a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de Letalidade} = \left(\frac{\text{Número de óbitos pela doença}}{\text{Número total de casos diagnosticados da doença}} \right) \times 100\%$$

Figura 2 – Fórmula do Cálculo da Taxa de Letalidade.

Fonte: Autor, 2024.

E a taxa de redução dos números de casos confirmados e de leitos por ano, foi calculada a partir da fórmula:

$$\text{Taxa de redução} = \frac{\text{Valor inicial} - \text{Valor final}}{\text{Valor inicial}} \times 100\%$$

Figura 3 – Fórmula do cálculo da redução do número confirmados e de leitos por ano.

Fonte: Autor, 2024.

4.1 Componentes de custos

Os custos das doenças foram estimados para o tratamento de pacientes com COVID-19 no hospital, na enfermaria e na UTI, com presença ou ausência de complicações. Foram considerados nas análises, conforme preconizado na literatura (Drummond *et al.*, 2005; Nita *et al.*, 2010), os custos diretos: os referentes à recursos efetivamente empregados no cuidado da doença; foram considerados os custos diretos médicos, aqueles relacionados ao fornecimento de serviços médicos, tais como: internações, honorários médicos, exames, medicamentos e custos de quaisquer eventos adversos, ou seja, aqueles estritamente relacionados às ações em saúde necessárias à intervenção ou doença estudada.

4.2 Método de custeio considerado

Na identificação e valoração dos componentes de custos foi aplicada as metodologias: a) *micro-costing/top-down*, considerando média de consumo de recursos de saúde conforme preconizado por diretrizes terapêuticas nacionais de sociedades médicas, ou seja, para o período de convalescência e, b) *gross-costing/top-down*, por valores reembolsados pelo SUS aos prestadores dos serviços do SUS para cada internação hospitalar e valores gastos com doses de vacinas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. ANÁLISE DE CUSTOS POR ANO

Os custos do tratamento hospitalar foram estimados para serviços hospitalares e médicos, por leitos exclusivos, em enfermaria e UTI, para Covid-19, extraídos do domínio SIGTAP/DATASUS, considerando a Autorização de Internação Hospitalar (AIH), conforme descrito na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Custos de AIH em Enfermaria e UTI no tratamento da Covid-19

AIH	Custos na enfermaria	Custos na UTI
Serviço Hospitalar	R\$: 1.195,99	R\$: 1.372,80
Serviço Profissional	R\$: 304,01	R\$: 227,20
Total Hospitalar	R\$: 1.500,00	R\$: 1.600,00

Fonte: SIGTAP, 2021.

Considera-se os custos em enfermaria para uma média de permanência de cinco dias, permitindo permanência à maior, é de R\$ 1.195,99 para o Serviço Hospitalar e de R\$ 304,01 para o Serviço Profissional, gerando um valor total hospitalar de R\$ 1.500,00. Os custos em UTI representam valores diários, onde R\$ 1.372,80 são de Serviço Hospitalar e R\$ 227,20 de Serviço Profissional, com valor total hospitalar de R\$ 1.600,00. Segundo o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), para o ano de 2021, a duração média da internação hospitalar foi de 22 dias, com permanência média na UTI de 11,6 dias.

Quanto à gravidade da doença, segundo a WHO (2020), em seu Protocolo Clínico, 14% dos casos identificados, referenciados para o ano de 2020, desenvolvem doença grave, exigindo internação hospitalar e oxigenoterapia, 5% necessitam de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Esses dados permitem estimar o custo total dos casos confirmados no Estado.

5.1.1 Custos estimados para o ano de referência de 2020

Referente a esse período, um total de 200.938 casos confirmados da Covid-19 no estado do Maranhão. No qual 56% dos casos acometeram mulheres e 44% de casos ocorreram em homens. A faixa etária, com informação nos boletins epidemiológicos, que concentrou o maior número de casos foi a de 30 a 39 anos e o maior número de óbitos na faixa etária maior de 70 anos. Um total de 4500 óbitos. A taxa de letalidade da doença no período foi de 2,24%. Considerando a quantidade de leitos totais, disponibilizado no último boletim epidemiológico, temos 269 leitos de UTI e 569 leitos de enfermaria (MARANHÃO, 2020).

Assim, pode-se estimar que dos 200.938 casos registrados no período, 28.131 (14%) foram tratados em enfermaria e destes, 10.047 (5%) receberam tratamento em UTI. Considerando que o custo para o leito em enfermaria, para permanência de 5 dias foi de R\$: 1.500,00 (que admite Permanência à maior, ou seja, custo até para o dobro de dias) e para UTI foi de R\$ 1.600,00, o valor referente ao período de tratamento em UTI + enfermaria (considerando os 11,6 dias em UTI + o valor referente ao demais 10,04 dias na enfermaria) foi de 20.060,00 é possível estimar que o custos do tratamento dos casos de Covid-19, no período do ano de 2020, para os casos tratados em enfermaria foi de R\$: 42.196.500,00 e na UTI R\$: 201.542.820,00 (Tabela 3).

Tabela 3 – Estimativa dos custos de tratamento dos 200.938 casos de Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2020 por gravidade.

Descrição	Unidade	N	Valor (R\$)
Total de Casos	200.938	200938	
Estimativa % de casos tratados na Enfermaria	14%	28.131	42.196.500,00
Estimativa de dias de internação de 5 a 10 dias		-	-
Estimativa de % casos tratados na UTI	5%	10.047	201.542.820,00
Estimativa de dias de internação de 11,6 dias em UTI + 10 dias na enfermaria		-	-

Fonte: Autor (2024).

5.1.2 Custos estimados para o ano de referência de 2021

Referente a esse período, um total de 169.707 casos confirmados da Covid-19 no estado do Maranhão. No qual 56% dos casos acometeram mulheres e 44% de casos ocorreram em homens. A faixa etária, com informação nos boletins epidemiológicos, que concentrou o maior número de casos foi a de 30 a 39 anos e o maior número de óbitos na faixa etária maior de 70 anos. Um total de 5.877 óbitos. A taxa de letalidade da doença no período foi de 3,46%. Considerando a quantidade de leitos totais, disponibilizados no último boletim epidemiológico, o estado dispunha de 140 leitos de UTI e 216 leitos de enfermaria (MARANHÃO, 2021).

Assim, pode-se estimar que dos 169.707 casos registrados no período, 23.759 (14%) foram tratados em enfermaria e destes, 8.485 (5%) receberam tratamento em UTI. Considerando os custos para internação em enfermaria e UTI é possível estimar que os custos do tratamento dos casos de Covid-19, no período do ano de 2021, para os casos tratados em enfermaria foi de R\$: 35.638.500,00 e na UTI R\$: 170.209.100,00 (Tabela 4).

Tabela 4 – Estimativa dos custos de tratamento dos 169.707 casos de Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2021 por gravidade.

Descrição	Unidade	N	Valor (R\$)
Total de Casos	169.707	169.707	
Estimativa % de casos tratados na Enfermaria	14%	23.759	35.638.500,00
Estimativa de dias de internação de 5 a 10 dias		-	-
Estimativa de % casos tratados na UTI	5%	8.485	R\$ 170.209.100,00
Estimativa de dias de internação de 11,6 dias em UTI + 10 dias na enfermaria		-	-

Fonte: Autor (2024).

5.1.3 Custos estimados para o ano de referência de 2022

Referente a esse período, um total de 117.448 casos confirmados da Covid-19 no estado do Maranhão. No qual 56% dos casos acometeram mulheres e 44% de casos ocorreram em homens. A faixa etária, com informação nos boletins epidemiológicos, que concentrou o maior número de casos foi a de 30 a 39 anos e o maior número de óbitos na

faixa etária maior de 70 anos. Um total de 657 óbitos. A taxa de letalidade da doença no período foi de 0.56%. Considerando a quantidade de leitos totais, disponibilizados no último boletim epidemiológico, havia 80 leitos de UTI e 140 leitos de enfermaria (MARANHÃO, 2022). Assim, pode-se estimar que dos 117.448 casos registrados no período, 16.443 (14%) foram tratados em enfermaria e destes, 5.872 (5%) receberam tratamento em UTI.

Considerando os custos para internação em enfermaria e UTI é possível estimar que os custos do tratamento dos casos de Covid-19, no período do ano de 2022, para os casos tratados em enfermaria foi de R\$: 24.664.500,00 e na UTI R\$: 117.792.320,00 (Tabela 5).

Tabela 5 – Estimativa dos custos de tratamento dos 117.448 casos de Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2022 por gravidade.

Descrição	Unidade	N	Valor (R\$)
Total de Casos	117.448	117.448	
Estimativa % de casos tratados na Enfermaria	14%	16.443	24.664.500,00
Estimativa de dias de internação	de 5 a 10 dias	-	-
Estimativa de % casos tratados na UTI	5%	5.872	R\$ 117.792.320,00
Estimativa de dias de internação	de 11,6 dias em UTI + 10 dias na enfermaria	-	-

Fonte: Autor (2024).

5.1.4 Custos estimados para o ano de referência de 2023

Referente a esse período, um total de 5.527 casos confirmados da Covid-19 no estado do Maranhão. No qual 56% dos casos acometeram mulheres e 44% de casos ocorreram em homens. A faixa etária, com informação nos boletins epidemiológicos, que concentrou o maior número de casos foi a de 30 a 39 anos e o maior número de óbitos na faixa etária maior de 70 anos. Um total de 21 óbitos. A taxa de letalidade da doença no período foi de 0,38%.

Considerando a quantidade de leitos totais, disponibilizados no último boletim epidemiológico, haviam 60 leitos de UTI e 50 leitos de enfermaria (MARANHÃO, 2023).

Assim, pode-se estimar que dos 5.527 casos registrados no período, 774 (14%) foram tratados em enfermaria e destes, 276 (5%) receberam tratamento em UTI.

Considerando os custos para internação em enfermaria e UTI é possível estimar que os custos do tratamento dos casos de Covid-19, no período do ano de 2023, para os casos tratados em enfermaria foi de R\$: 1.161.000,00 e na UTI R\$: 5.536.560,00 (Tabela 6).

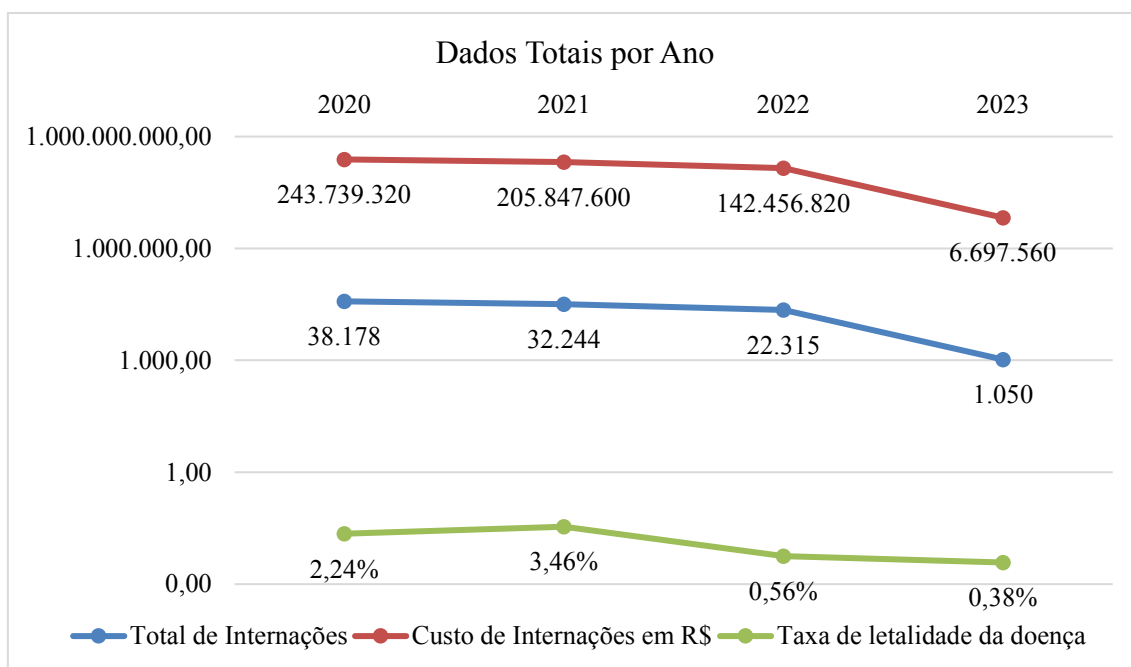
Tabela 6 – Estimativa dos custos de tratamento dos 5.527 casos de Covid-19 registrados no Maranhão, no ano de 2023 por gravidade.

Descrição	Unidade	N	Valor (R\$)
Total de Casos	5.527	5.527	
Estimativa % de casos tratados na Enfermaria	14%	774	1.161.000,00
Estimativa de dias de internação	de 5 a 10 dias	-	-
Estimativa de % casos tratados na UTI	5%	276	5.536.560,00
Estimativa de dias de internação	de 11,6 dias em UTI + 10 dias na enfermaria	-	-

Fonte: Autor (2024).

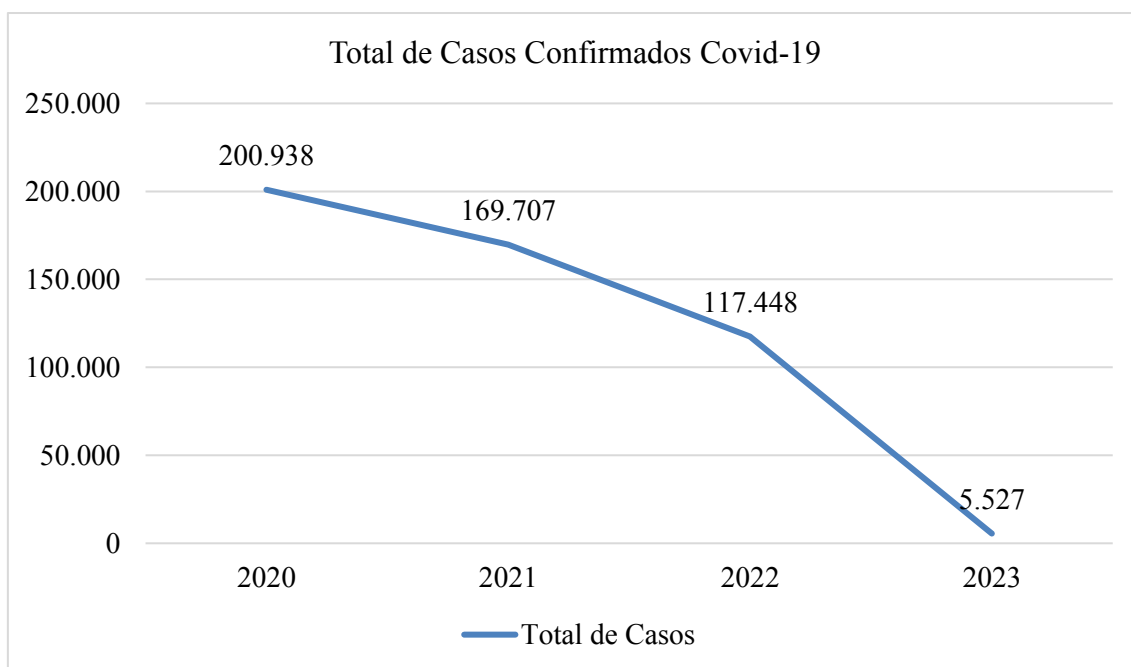
Os dados totais referentes às internações, abrangendo tanto enfermaria quanto UTI, juntamente com os custos totais associados e as taxas de letalidade ao longo dos anos, são detalhadamente apresentados no gráfico 1.

Gráfico 1 – Relação Total de Internações, Custos de Internações e Taxa de letalidade da Covid-19 no estado do Maranhão.



No que diz respeito ao número de casos confirmados, houve uma queda constante de um ano para o próximo (Gráfico 2). A taxa de redução foi de aproximadamente 15,55% de 2020 para 2021, 30,81% de 2021 para 2022 e 95,29% de 2022 para 2023. Essa redução progressiva sugere uma eficácia crescente das campanhas de vacinação e medidas de controle da propagação do vírus ao longo do tempo. Percio (2022), evidencia que a expansão da imunização contra a Covid-19 e a ampliação das taxas de vacina contribuíram significativamente na incidência de casos graves e óbitos relacionados à doença.

Gráfico 2 – Redução do número de casos confirmados da Covid-19 entre os anos de 2020 e 2023.



Fonte: Autor, 2024.

Apesar das variações no número total de casos, a distribuição por gênero e faixa etária permaneceu relativamente estável ao longo dos anos. Em todos os anos analisados, as mulheres representaram cerca de 56% dos casos confirmados, enquanto a faixa etária mais afetada foi consistentemente a de 30 a 39 anos. Além disso, o grupo etário com maior número de óbitos foi consistentemente o de pessoas com mais de 70 anos, ressaltando a vulnerabilidade dessa população à doença. Comparativamente, (Moreira, 2022) e Cabral (2023), também observou uma predominância de casos entre mulheres e uma maior taxa de óbitos em pessoas idosas. Tavares (2023), em sua análise, revela que a faixa etária de 60 anos ou mais é a que registra o maior número de pacientes hospitalizados, destacando assim a relevância da idade como um fator significativo para as complicações associadas à doença.

Outro aspecto importante a ser considerado é a taxa de letalidade da doença. Embora tenha havido um aumento na taxa de letalidade no ano de 2021 (3,46%), esse valor decaiu entre os anos de 2020 (2,24%), 2022 (0,56%) e 2023 (0,38%). Pirozi (2021), evidencia a eficácia das vacinas e a diminuição das complicações clínicas ocasionadas pelo SARS-CoV-2, contribuindo para redução da taxa de letalidade da doença. Araújo (2022), observa que o aumento do acesso da população aos necessários leitos clínicos e de UTI, também contribuíram para redução da letalidade da doença.

Em relação à disponibilidade de leitos hospitalares, também observamos uma diminuição considerável. A taxa de redução dos leitos de UTI foi de aproximadamente 47,21% de 2020 para 2021, 42,86% de 2021 para 2022 e 25% de 2022 para 2023. Quanto aos leitos de enfermaria, a taxa de redução foi de cerca de 61,94% de 2020 para 2021, 35,19% de 2021 para 2022 e 64,29% de 2022 para 2023. A redução de leitos exclusivos para uma doença como a Covid-19 pode ser impulsionada por vários fatores interligados. Esses incluem a diminuição da demanda devido à queda nos casos, a realocação de recursos para outras áreas da saúde, a flexibilização das medidas de saúde pública, mudanças na capacidade hospitalar e decisões políticas e financeiras. Esses elementos operam em conjunto, moldando a disponibilidade desses leitos de forma dinâmica e complexa (Castro, 2021; BRASIL, 2022).

5.2 DISTRIBUIÇÃO DE VACINAS

Com base nos dados extraídos do painel covid-19, atualizado em 29/01/2024, pela Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão, observa-se a distribuição de 16.538.714 doses de vacinas no estado, conforme detalhado na Tabela 7 (MARANHÃO, 2024).

Tabela 7 – Total geral de doses de vacinas contra Covid-19 distribuídas no estado do Maranhão.

Descrição	Unidade	1º Dose	2º Dose	DR*
Total de doses	16.538.714			
CORONAVAC	2.397.912	1.206.826	1.191.086	0
ASTRAZENECA	4.888.597	2.027.590	1.857.182	13.825
PFIZER	6.845.566	1.852.202	1.710.537	3.282.827
PFIZER	1.826.022	0	0	1.826.022
BIVALENTE				
JANSSEN	580.617	159.540		421.077

Fonte: Painel Covid-19 - Modificado, 2024.

As estimativas da OMS para o custo unitário de dose de vacina variavam de US\$10 a US\$55. Em contrapartida, os valores estimados negociados pelo Brasil para diferentes vacinas apresentam-se da seguinte forma: CORONAVAC a R\$ 58,20, JANSSEN a US\$ 10, ASTRAZENECA a US\$ 3,16 e PFIZER a US\$ 10 por dose (LOPES, 2021). Ao converter esses valores para Real (R\$), com base na taxa de câmbio

de R\$ 4,9465 (Banco do Brasil, 2024) em vigor em 02/02/2024, estima-se que o custo das doses seja o seguinte: Coronavac R\$ 58,20, Janssen R\$ 49,46, AstraZeneca R\$ 15,63 e Pfizer R\$ 49,46. Dessa forma estima-se que o custo total com vacinas do governo do estado do Maranhão foi de R\$: 673.581.308,81, conforme descrito na Tabela 8.

Tabela 8 – Estimativa de custo de vacinas contra a Covid-19 distribuídas no estado do Maranhão.

Descrição	Nº de doses	Valores Unitário	Valor Total em R\$:
CORONAVAC	2.397.912	R\$: 58,20	139.558.478,40
ASTRAZENECA	4.888.597	R\$: 15,63	76.408.771,11
PFIZER	6.845.566	R\$: 49,46	333.581.694,36
PFIZER BIVALENTE	1.826.022	R\$: 49,46	90.315.048,12
JANSSEN	580.617	R\$: 49,46	28.717.316,82
Total de doses	16.538.714		673.581.308,81

Fonte: Autor 2024.

Ao comparar as diferentes vacinas adquiridas, é notável que cada uma delas apresenta uma combinação única de quantidade de doses e custos associados. Enquanto algumas vacinas, como a CORONAVAC, têm uma quantidade menor de doses adquiridas, seus custos totais são relativamente altos. Por outro lado, vacinas como a ASTRAZENECA possuem uma quantidade maior de doses, mas seus custos totais são significativamente menores. As vacinas PFIZER e sua versão bivalente têm uma quantidade considerável de doses adquiridas, mas apresentam custos totais expressivos, sugerindo um preço por dose mais alto. A vacina JANSSEN, apesar de ter uma quantidade menor de doses adquiridas, possui um custo total mais baixo em comparação com outras vacinas. Fonseca (2021), em sua análise comparativa de custo, conclui que a vacina ASTRAZENECA representa uma opção mais econômica em relação às vacinas negociadas pelo Brasil. Por outro lado, Pirozi (2021), em sua pesquisa, constatou que a vacina Janssen possui a melhor relação custo-efetividade em comparação com as demais vacinas disponíveis.

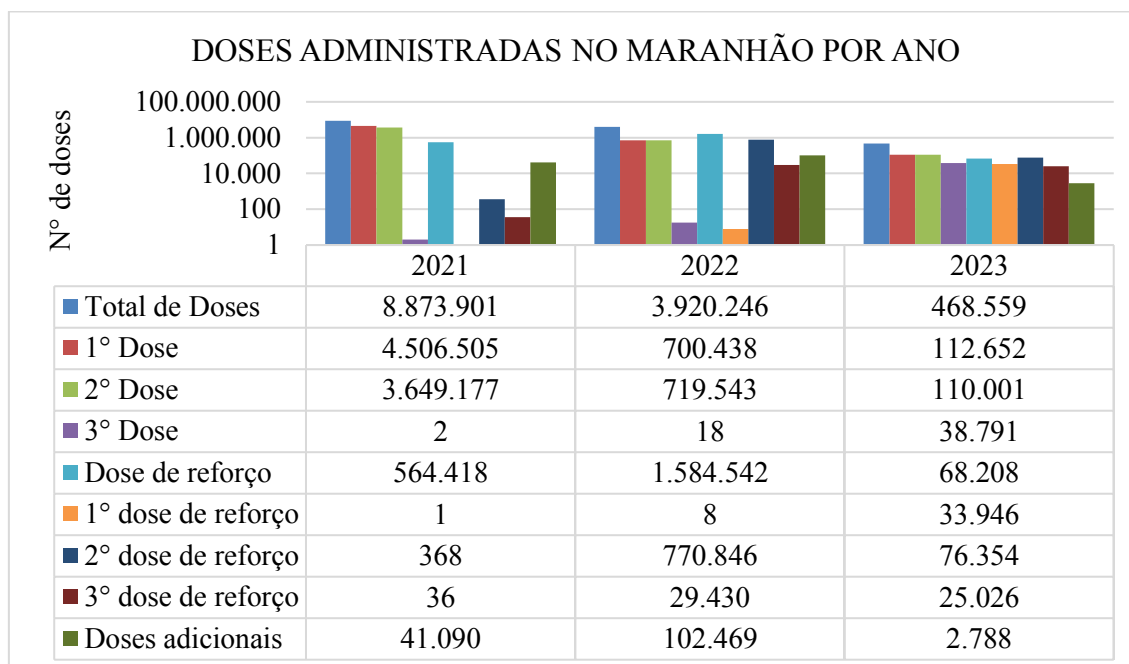
5.3 DOSES APLICADAS POR ANO

A administração de doses de vacinas anualmente desempenha um papel crucial na proteção da população contra o SARS-CoV-2. Essas doses, distribuídas ao longo do ano, representam não apenas uma medida preventiva vital para a saúde pública, mas também um esforço coordenado para conter a propagação de patógenos e promover a imunidade coletiva. Este processo de vacinação abrange diversas categorias, incluindo a aplicação de doses iniciais, doses de reforço e eventuais atualizações conforme as necessidades de saúde pública evoluem. Os dados de doses aplicadas por ano no estado do Maranhão foram extraídos do Painel Vacinômetro COVID-19 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2024).

Durante o primeiro ano de implementação da vacinação contra a COVID-19, o estado do Maranhão registrou um total de 8.873.901 doses administradas em sua população. Desse montante, 4.506.505 foram aplicadas como primeira dose, 3.649.177 como segunda dose, 2 como terceira dose, 564.418 como dose de reforço, 1 como primeira dose de reforço, 368 como segunda dose de reforço, 36 como terceira dose de reforço, 41.090 como dose adicional e 112.304 como dose única, conforme o Gráfico 3.

No segundo ano de implementação da vacina contra a COVID-19, o estado totalizou 3.920.246 doses administradas, compreendendo 700.438 doses da primeira dose, 719.543 da segunda dose, 18 da terceira dose, 1.584.542 doses de reforço, 8 da primeira dose de reforço, 770.846 da segunda dose de reforço, 29.430 da terceira dose de reforço, 102.469 doses adicionais e 12.952 doses únicas, conforme o Gráfico 3.

No terceiro ano de implementação da vacina contra a COVID-19, o estado registrou um total de 468.559 doses administradas, distribuídas entre 112.652 primeiras doses, 110.001 segundas doses, 38.791 terceiras doses, 68.208 doses de reforço, 33.946 primeiras doses de reforço, 76.354 segundas doses de reforço, 25.026 terceiras doses de reforço, 2.788 doses adicionais e 793 doses únicas, conforme o Gráfico 3.

Gráfico 3 – Doses de vacinas contra Covid-19 administradas no Maranhão por ano.

Fonte: Vacinômetro COVID-19 - Modificado, 2024.

Esses dados revelam uma implementação vigorosa da vacinação contra a COVID-19 no Maranhão ao longo de três anos. No primeiro ano, houve uma administração expressiva de doses, com foco nas primeiras e segundas doses. Nos anos seguintes, embora o número total de doses tenha diminuído, houve um aumento notável na administração de doses de reforço, indicando uma adaptação às necessidades emergentes da população. A presença de doses únicas e múltiplas ao longo dos anos sugere uma flexibilidade na oferta de vacinas e nos regimes de vacinação e adequação dos esquemas vacinais (BRASIL, 2023).

5.4 COBERTURA VACINAL NO MARANHÃO

Segundo Painel Covid-19 da Secretaria de Estado de Saúde do Maranhão, em dados atualizados do dia 29/01/2024 relacionados a vacinação contra covid-19, a cobertura populacional total geral (D2+DU) foi de 75,02% (MARANHÃO, 2024).

Os dados obtidos no Painel -Cobertura Vacinal Covid-19 do Ministério da Saúde, em dados atualizados do dia 05/02/2024, referentes a cobertura vacinal monovalente estão

descritos na Tabela 9. A cobertura vacinal bivalente em porcentagem de ocorrência ficou em 11,99% (BRASIL, 2024).

Tabela 9 – Cobertura Vacinal Monovalente contra Covid-19 no Estado do Maranhão.

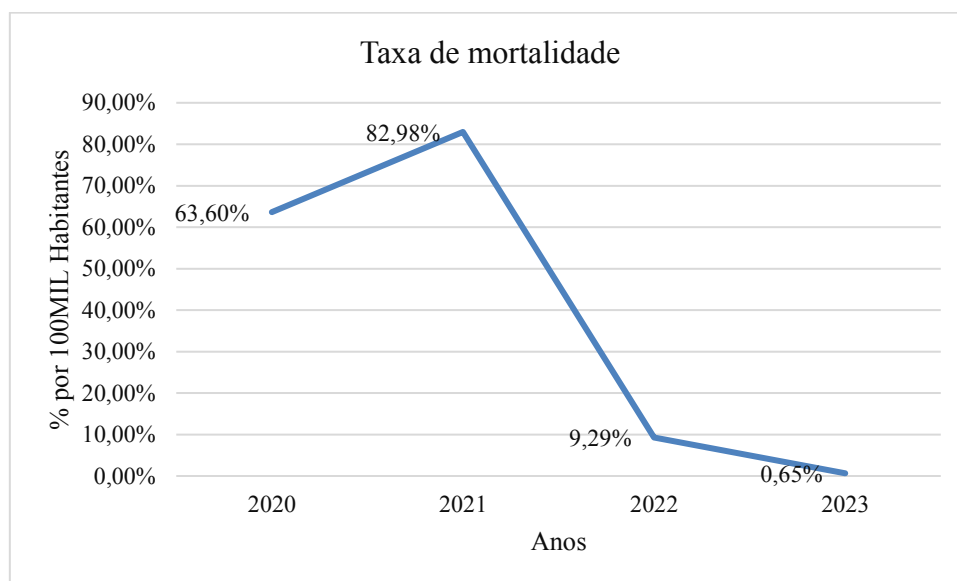
COBERTURA VACINAL MONOVALENTE		
Doses	Qnt. De doses aplicadas	Cobertura Vacinal (%)
2 doses	4.331.355	64,61%
3 doses	2.066.340	30,82%
4 doses	436.978	6,52%

Fonte: Painel -Cobertura Vacinal Covid-19 - Modificado, 2024.

De acordo com o PAINEL COVID-19 NO BRASIL Casos e Óbitos, a taxa de mortalidade por 100 mil em 2020 foi registrada em 63,60% e em 2021 esse valor cresceu para 82,98%. No entanto, observou-se uma significativa redução dessa taxa em 2022, atingindo 9,29%, e posteriormente, em 2023, diminuindo ainda mais para 0,65%. Esses dados sugerem uma tendência decrescente na mortalidade em relação à pandemia ao longo desses anos (Gráfico 1) (BRASIL, 2024).

Cabral (2023), também evidenciou a diminuição da taxa de mortalidade à medida que cobertura vacinal foi aumentando. Figueiredo (2024), corrobora para essa conclusão e seus resultados sugerem que uma maior cobertura vacinal no primeiro semestre de 2021 poderia ter evitado um número significativo de óbitos no país.

Gráfico 4 – Taxa de mortalidade/100Mil habitantes por Covid-19 no Estado do Maranhão.



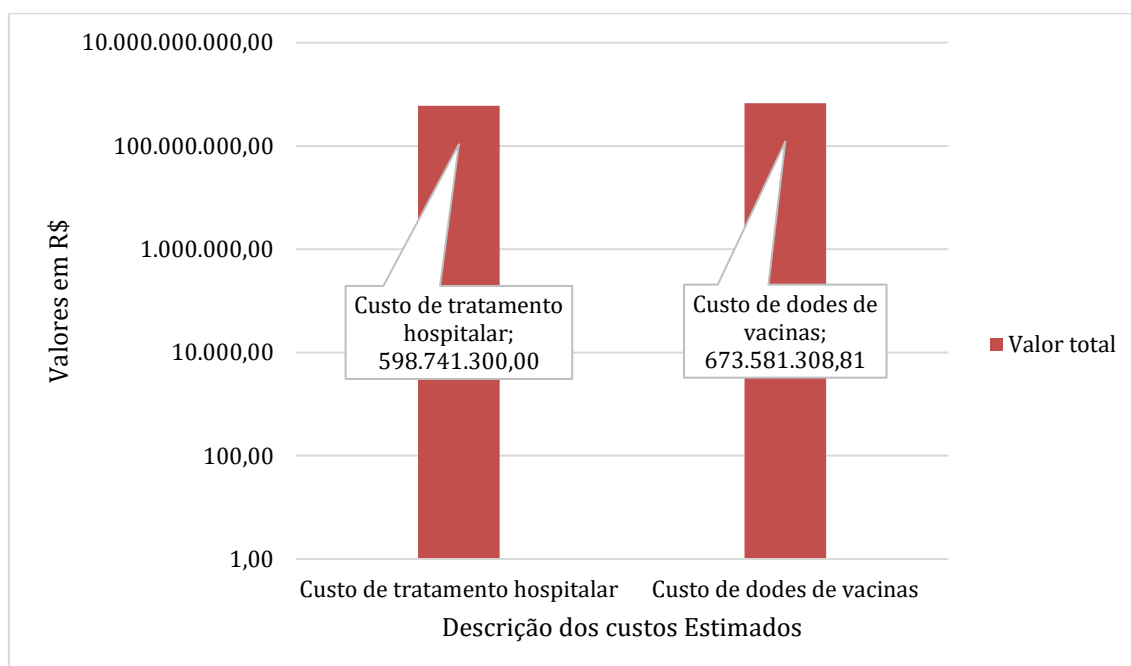
Fonte: Painel Covid-19 no Brasil - Modificado, 2024.

5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS CUSTOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO HOSPITALAR DA COVID-19 COM OS CUSTOS DAS VACINAS

Considerando o período estudado, entre os anos de 2020 e 2023, temos um total de 493.620 casos confirmados de covid-19 no estado do Maranhão, tendo uma estimativa de 69.107 casos tratados em enfermaria, totalizando assim um custo de R\$: 103.660.500,00. E uma estimativa de 24.680 casos que necessitaram de tratamento em UTI, totalizando assim um custo de R\$: 495.080.800,00. Ao todo, durante o período, estima-se um total de R\$: 598.741.300,00.

Em relação às doses de vacinas contra o SARS-CoV-2, para o mesmo período, temos um total de 16.538.714 doses distribuídas no estado do Maranhão, totalizando assim, um custo estimado de R\$: 673.581.308,81.

Gráfico 5 – Comparação entre a estimativa de custos associados ao tratamento ambulatorial e hospitalar da covid-19 no Maranhão e doses de vacinas.



Fonte: Autor, 2024

É evidente nos dados anteriores que a vacinação em massa contra a COVID-19 ocasionou a diminuição de números de casos confirmados da doença, bem como a redução do número de internações e seus custos. Inversamente proporcional, o investimento total em vacinas apresentou um valor total maior. As vacinas ajudam a reduzir as complicações associadas à doença e contribui para diminuição de sua propagação, o que resulta em menos pessoas infectadas e, conseqüentemente, menos hospitalizações necessárias. Investir em programas de vacinação é uma estratégia econômica a longo prazo (Cabral, 2023; Figueiredo, 2024; Pirozi, 2022; OMS, 2022).

6 CONCLUSÃO

Durante o período de 2020 a 2023, foram registrados um total de 493.620 casos confirmados de Covid-19 no estado do Maranhão. Estima-se que 69.107 casos foram tratados em enfermaria, resultando em um custo total de R\$ 103.660.500,00, enquanto 24.680 casos necessitaram de tratamento em UTI, totalizando um custo de R\$ 495.080.800,00. Assim, o custo total estimado para o tratamento da Covid-19 durante esse período foi de R\$ 598.741.300,00.

Por outro lado, ao longo desse período, foram distribuídas um total de 16.538.714 doses de vacinas contra o SARS-CoV-2 no estado do Maranhão. Essas doses incluem vacinas como CORONAVAC, ASTRAZENECA, PFIZER (incluindo sua versão bivalente) e JANSSEN, resultando em um custo estimado de R\$ 673.581.308,81.

Cada vacina adquirida tem uma combinação única de doses e custos. A CORONAVAC tem menos doses, mais custo total alto, enquanto a ASTRAZENECA tem mais doses e custo total menor. As vacinas PFIZER têm muitas doses com custos expressivos, enquanto a JANSSEN tem menos doses, mas custo total mais baixo. Essas variações destacam desafios na aquisição e distribuição de vacinas durante a pandemia de Covid-19.

A administração de doses de vacinas é fundamental na proteção contra o SARS-CoV-2, sendo uma medida preventiva essencial para conter a propagação do vírus e promover a imunidade coletiva. No estado do Maranhão, a cobertura populacional atingiu 75,02% até 29/01/2024, enquanto as taxas de mortalidade apresentaram uma tendência decrescente ao longo dos anos, com valores de 63,60% em 2020, 82,98% em 2021, 9,29% em 2022 e 0,65% em 2023, indicando uma significativa redução na mortalidade relacionada à pandemia.

Ao compararmos os custos totais estimados para o tratamento da Covid-19 (R\$ 598.741.300,00) com o custo estimado total das doses de vacina (R\$ 673.581.308,81), percebemos que mesmo apresentando valores mais altos, o investimento em vacinação pode representar uma estratégia mais econômica e eficaz para combater a propagação da doença em comparação com os custos associados ao tratamento hospitalar, uma vez que contribuiu para redução dos números de casos confirmados e total de casos que necessitaram de tratamento em enfermaria e UTI. Essa análise reforça a importância da vacinação como parte central das medidas de combate à pandemia, tanto pela sua eficácia na redução da mortalidade quanto pela sua viabilidade econômica.

As estimativas produzidas por este estudo têm pelo menos três limitações. A primeira delas é a falta de estimativas percentuais sobre quantos casos necessitam de internação, bem como a ausência de estimativas sobre a duração média das internações em enfermaria e UTI para cada ano analisado.

A segunda é a variação dos valores de doses das vacinas para cada ano, visto que alguns fatores influenciam na variação nos valores gastos em vacinas como: os custos da

produção das vacinas, demanda e oferta, políticas de saúde pública, negociações de compra, acesso a recursos financeiros e programas de ajuda externa.

O terceiro é os dados acerca do número de leitos disponibilizados por ano, que por ter sido retirados do último boletim epidemiológico de cada ano, o qual não é calculado cumulativamente, configura apenas um recorte da totalidade anual. Apesar dessas limitações, esses resultados fornecem estimativas importantes da situação do Maranhão em relação à doença COVID-19.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. S; CARDOSO, E. C; LEMOS, M; ARAÚJO, T. M. E; SARDINHA, A. H. L. Caracterização epidemiológica dos casos de COVID-19 no Maranhão: uma breve análise. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, 2020. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10477/pdf>. Acesso em: 19. mar. 2024.

ANDERSEN, K. G; RAMBAUT, A; LIPKIN, W; HOLMES, E. C; GARRY, R. F. Origem proximal do SARS-CoV-2. **Revista Medicina natural** vol. 26,4 (2020): 450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9.

ANVISA. **Coronavac Butantan - Profissionais de Saúde (aprovada em 17.01.21)** Brasília: Agência nacional de Vigilância Sanitária, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-por-unanimidade-uso-emergencial-das-vacinas>. Acesso em 06 fev. 2024.

ANVISA. Legislação Sanitária. **O que muda com o fim da emergência relacionada à Covid-19. 2022.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/o-que-muda-com-o-fim-da-emergencia-relacionada-a-covid-19>. Acesso em 06 fev. 2024.

ARAÚJO, A. K. S. P. D. S. **Comparação entre a taxa de leitos e taxa de letalidade por Covid em Pernambuco, Brasil.** Trabalho de conclusão de Residência Multiprofissional em saúde coletiva (Programa de Pós-Graduação Lato Sensu) - Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2022.

ARAUJO, D. V. **Guia metodológico para estudos de custo de doenças na América latina e Caribe.** 2011.

Banco Central do Brasil. **Conversor de moedas.** disponível em: <https://www.bcb.gov.br/conversao>. Acesso em: 18. mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretriz metodológica: Estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Covid-19: ocupação geral de leitos para atendimento à doença segue em queda.** Agência nacional de Saúde Suplementar, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/covid-19/boletim-covid-19-ocupacao-geral-de-leitos-para-atendimento-a-doenca-segue-em-queda>. Acesso em: 18. mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cobertura Vacinal Covid-19 - 2024.** Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_OCORRENCIA/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_OCORRENCIA.html. Acesso em 05 Fev. 2024. Acesso em 05 Fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Covid-19 no Brasil: Casos e Óbitos – 2024**. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em 05 Fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Covid-19: situação epidemiológica do Brasil até a SE 36 de 2023**, Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/informes-semanais-covid-19/covid-19-situacao-epidemiologica-do-brasil-ate-a-se-36-de-2023>. Acesso em 18. Mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Esquemas Vacinais**. Brasília, 2023 disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/vacinas/esquemas-vacinais>. Acesso em: 18. mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil**. Versão v2.2.0. Brasília, 2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 20. fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinômetro COVID-19**. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html. Acesso em: 07 Fev. 2024.

BRASIL. **Painel Coronavírus**. 2020. Disponível em < <https://covid.saude.gov.br/>> Acesso em: 30 agosto 2020.

BUTANTAN. **Entenda como acontecem as mutações que dão origem a novas variantes do coronavírus**. Instituto Butantan, 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/entenda-como-acontecem-as-mutacoes-que-dao-origem-a-novas-variantes-do-coronavirus>. Acesso em: 18. mar. 2024.

BUTANTAN. **Por que acontecem mutações do SARS-CoV-2 e quais as diferenças entre cada uma das variantes**. Instituto Butantan, 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/por-que-acontecem-mutacoes-do-sars-cov-2-e-quais-as-diferencas-entre-cada-uma-das-variantes>. Acesso em: 18. mar. 2024.

CABRAL, L. D; LONGO, P. M. G; LIMA, L. C; PRUDÊNCIO, A. L. M; SILVA, H. C. G. Avaliação da correlação entre cobertura vacinal e mortalidade por covid-19 em Santa Catarina. **Revista de APS**, 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/e262338999/26669>. Acesso em: 18. mar. 2024.

CARDOSO, L. S. P; SILVA, A. A. M; MAXIMINO, F. D; BRANCO, M. R. F. C. Óbitos pela COVID-19 no Maranhão. **Revista Acervo Saúde**, 2023. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/13312/7902>. Acesso em: 19. mar. 2024.

CASTRO, R. **Covid-19: Boletim confirma redução de casos, internações e óbitos pela oitava semana**. Fundação Oswaldo Cruz, 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-boletim-confirma-reducao-de-casos-internacoes-e-obitos-pela-oitava-semana>. Acesso em: 18. mar. 2024.

CHAN, J. F. W; KOK, K. H; ZHU, Z; CHU, H; PARA, K. K. W; SHOU, F; YEN, K. Y. Caracterização genômica do novo coronavírus patogênico humano de 2019 isolado de um paciente com pneumonia atípica após visitar Wuhan. **Revista Micróbios emergentes e infecções** vol. 9,1 221-236. 28 Jan. 2020, doi:10.1080/22221751.2020.1719902.

DE WILDE, A; SNIJDER, E. J; KIKKERT, M; HEMERT, M. J. V. Fatores hospedeiros na replicação do coronavírus. **Revista Tópicos atuais em microbiologia e imunologia** vol. 419 (2018): 1-42. doi:10.1007/82_2017_25.

DE WIT, E; DOREMALEN, N. V; FALZARANO, D; MUNSTER, V. J. SARS e MERS: insights recentes sobre coronavírus emergentes. Avaliações da natureza. **Revista Microbiologia** vol. 14,8 (2016): 523-34. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.

DRUMMOND, M. F. **Métodos para a avaliação econômica de programas de cuidados de saúde**. Imprensa da Universidade de Oxford, 2005.

EICHLER, H. G; KONG, S. X; GERTH, W. C; MAVROS, P; JONSSON, B. Utilização da análise de custo-eficácia na tomada de decisões sobre a atribuição de recursos aos cuidados de saúde: como se espera que surjam os limiares de custo-eficácia? **Valor na saúde: o jornal da Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Resultados**, vol. 7,5 (2004): 518-28. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.75003.x.

FANG, Li. Estrutura, Função e Evolução das Proteínas Spike do Coronavírus. **Revisão anual de virologia**, vol. 3,1 (2016): 237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301.

FEHR, A. R; PERLMAN, S. Coronavírus: uma visão geral de sua replicação e patogênese. **Métodos em biologia molecular** (Clifton, N.J.) vol. 1282 (2015): 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

FIGUEIREDO, A. M; MASSUDA, A; FERNANDEZ, M; MEDEIROS, A; CARVALHO, M. Imunização contra covid-19 e mortalidade em pacientes hospitalizados: coorte retrospectiva. **Revista de Saúde Pública**, 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/j8VMFtnytXSYcQX8PrJdqn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 18. mar. 2024.

FIOCRUZ. **Vigilância Genômica Do Sars-Cov-2 No Brasil**. Rede Genômica Fiocruz, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>. Acesso em: 08. mar. 2024.

FONSECA, E. M; DAVIDIAN, A; COUTINHO, C; DIAS, N. Vacinas adquiridas e aprovadas para uso no Brasil contra COVID-19. **Instituto de Estudos para Políticas de Saúde**, 2021. Disponível em: https://ieps.org.br/wp-content/uploads/2021/11/IEPS_NT21.pdf. Acesso em: 18. mar. 2024.

HALLER, S. L; PENG, C; MCFADDEN, G; ROTEMBURGO, S. Poxvírus e a evolução da gama de hospedeiros e virulência. **Infecção, genética e evolução: revista de epidemiologia molecular e genética evolutiva em doenças infecciosas**. vol. 21 (2014): 15-40. doi:10.1016/j.meegid.2013.10.014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo de 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma.html>. Acesso em 19. mar. 2024.

KHANNA, R. C; CICINELLI, M. V; GILBERT, S; HONAVAR, S. G; MURTHY, G. S. V. Pandemia de COVID-19: Lições aprendidas e direções futuras. **Jornal indiano de oftalmologia** vol. 68,5 (2020): 703-710. doi:10.4103/ijo.IJO_843_20.

LAI, C. C; SHIH, T. P; KO, W. C; TANG, H. J; HSUEH, P. R. Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e doença por coronavírus 2019 (COVID-19): A epidemia e os desafios. **Revista internacional de agentes antimicrobianos** vol. 55,3 (2020): 105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.

LEFKOWITZ, E. J; WANG, C; UPTON, C. Poxvírus: passado, presente e futuro. **Revista Pesquisa de vírus** vol. 117,1 (2006): 105-18. doi:10.1016/j.virusres.2006.01.016.

LI, C; YANG, T. L; REN, L. Z. Análise da evolução genética do novo coronavírus de 2019 e do coronavírus de outras espécies. **Infeção, genética e evolução: revista de epidemiologia molecular e genética evolutiva em doenças infecciosas** vol. 82 (2020): 104285. doi:10.1016/j.meegid.2020.104285.

LOPES, L. Covaxin tem maior preço por vacina negociado pelo Brasil; veja comparativo. **CNN BRASIL**, 2021. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/covaxin-tem-maior-preco-por-vacina-negociado-pelo-brasil-veja-comparativo/>. Acesso em: 25. fev. 2024.

MADIGAN, M. T; MARTINKO, J. M; BENDER, K. S; BUCKLEY, D. H; STAHL, D. A. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAIER, H. J; BICKERTON, R; BRITTON, P. Prefácio Coronavírus. **Revista Métodos em biologia molecular** (Clifton, N.J.) vol. 1282 (2015): v. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7.

MARANHÃO. **Linha Do Tempo: Maranhão Abre Novos Hospitais E Leitos Mês Após Mês Desde O Início Da Pandemia**. Agência de Notícias, 2021. Disponível em: <https://www3.ma.gov.br/agenciadenoticias/?p=294865>. Acesso em: 19. mar. 2024.

MARANHÃO. Secretaria de Estado da Saúde Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde. **Plano Estadual De Vacinação Contra A Covid-19**. Superintendência de Epidemiologia e Controle de Doenças, departamento de Controle das Doenças Imunopreveníveis. 3º ed. São Luís, MA. 2021.

MARANHÃO. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletins Covid-19 – 2020**. Disponível em: <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19-2020/>. Acesso em: 05 Fev. 2024.

MARANHÃO. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletins Covid-19 – 2021**. Disponível em: <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19-20201/>. Acesso em: 05 Fev. 2024.

MARANHÃO. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletins Covid-19 – 2022**. Disponível em: <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19-20202/>. Acesso em: 05 Fev. 2024.

MARANHÃO. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletins Covid-19 – 2023**. Disponível em: <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19-copy/>. Acesso em: 05 Fev. 2024.

MARANHÃO. Secretaria de Estado de Saúde. **Painel Covid-19: Vacinação Estadual – 2024**. V. 1.4.1. Disponível em: <https://painel-covid19.saude.ma.gov.br/vacinacao-estadual>. Acesso em 05 Fev. 2024.

MICHELON, C. M. **Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil**. Departamento de Análises Clínicas. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2021. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/principais-variantes-do-sars-cov-2-notificadas-no-brasil/>. Acesso em: 10 Dez. 2023.

MOREIRA, M. R. C. Picos epidemiológicos da COVID-19 no Ceará, Brasil: estudo comparativo. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, 2022. Disponível em: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/8915. Acesso em: 18. mar. 2024.

NITA, M. E; CAMPINO, A. C. C. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre. 2010.

NUNES, S. E. A. **Estimativa dos custos da doença pneumocócica e estudo de custo-efetividade da introdução universal da vacina anti-pneumocócica 10 valente no Brasil**. 2014. 179. Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

OLIVEIRA, A. E. P. S; NUNES, S. E. A; PINTO, J. A. L; NASCIMENTO, I. O; OLIVEIRA, A. B; BELFORT, M. G. S; FIRMO, W. C. A. Custos Hospitalares Do Tratamento Da Covid-19 No Estado Do Maranhão Estimados Por Microcusteio. In: OLIVEIRA, A. B; SILVA, M. F; ORLANDA, J. F. F; OLIVEIRA, J. D; SILVA, A. R. (org.). **Ciências ambientais no ecótono ama-zônia-cerrado maranhense**. Ponta Grossa – Paraná: Editora Atena, 2023. Cap. 11, p. 157-172.

OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M. P.; SILVA, E. N. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. **Revista de Nutrição**, v. 27, n. 5, p. 585–595, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para o uso da vacina Pfizer–BioNTech contra a COVID-19, BNT162b2, na Lista de Uso Emergencial**. World Health Organization, 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra COVID-19 (vacina AstraZeneca COVID-19 AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™)**. World Health Organization, 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para o uso da vacina Janssen Ad26.COVID-19.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COVID-19-2021.1>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para o uso da vacina inativada contra COVID-19 BIBP desenvolvida pelo China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra COVID-19.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-mRNA-1273-2021.3>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para uso da vacina inativada contra COVID-19, CoronaVac, desenvolvida pela Sinovac.** World Health Organization, 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para uso da vacina Bharat Biotech BBV152 COVAXIN® contra COVID-19.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-bbv152-covaxin>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para uso da vacina Novavax NVX-CoV2373 contra COVID-19.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-novavax-nvx-cov2373>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para uso da vacina Cansino Ad5-nCoV-S (Convidecia ®) contra COVID-19.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad5-nCoV-Convidecia>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para uso da vacina Valneva VLA2001 contra COVID-19.** World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Valneva-VLA2001>. Acesso em: 08. mar. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (2020). **Manejo clínico da infecção respiratória aguda grave (SARI) quando há suspeita de doença COVID-19: orientação provisória, 13 de março de 2020.** Organização Mundial da Saúde. <https://iris.who.int/handle/10665/331446>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra COVID-19 (vacina AstraZeneca COVID-19 AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™).** A Organização Pan-Americana da Saúde, 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54590/OPASWBRAPHECOVID19210056_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 18. Mar. 2024.

OU, X; LIU, Y; LEI, X; LI, P; MI, D; REN, L; GUO, L; GUO, R; CHEN, T; HU, J; XIANG, Z; MU, Z; CHEN, X; CHEN, J; HU, K; JIN, Q; WANG, J; QIAN, Z. Caracterização da glicoproteína spike do SARS-CoV-2 na entrada do vírus e sua reatividade imunológica cruzada com o SARS-CoV. **Revista Comunicações da natureza** vol. 11,1 1620. 27 Mar. 2020, doi:10.1038/s41467-020-15562-9.

PARASKEVIS, D; KOSTAKI, E. G; MAGIORKINIS, G; PANAYIOTAKOPOULOS, G; SOURVINOS, G; TSIODRAS, S. A análise evolutiva do genoma completo do novo vírus corona (2019-nCoV) rejeita a hipótese de emergência como resultado de um recente evento de recombinação. **Infeção, genética e evolução: jornal de epidemiologia molecular e genética evolutiva em doenças infecciosas** vol. 79 (2020): 104212. doi:10.1016/j.meegid.2020.104212.

PARK, J. E; LI, K; BARLAN, A; GALLAGHER, T. O processamento proteolítico dos picos de coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio expande o tropismo do vírus. **Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América** vol. 113,43 (2016): 12262-12267. doi:10.1073/pnas.1608147113.

PERCIO, J. **Avaliação do Impacto e da Adesão da Vacinação contra covid-19 no Brasil.** Tese (Doutorado em Medicina Tropical), Brasília, 2022.

PEREIRA, A.; TOMÉ DA CRUZ, K. A.; SOUSA LIMA, P. Principais Aspectos Do Novo Coronavírus Sars-Cov-2: Uma Ampla Revisão. **Arquivos do Mudi**, v. 25, n. 1, p. 73-90, 16 abr. 2021.

PIROZI, Lilian Reinaldi Ribeiro. **Análise de custo-utilidade das vacinas para covid-19 disponíveis no Brasil.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

PROADI-SUS. **PROADI-SUS no combate à COVID-19.** Disponível em: <https://hospitais.proadi-sus.org.br/covid19>. Acesso em: 1 out. 2021.

RÁCZ, M. L. **Replicação viral.** Microbiologia. 6 ed. São Paulo: Atheneu. p.631, 2015.

SECOLI, S. R; NITA, M. E; ONO-NITA, S. K; NOBRE, M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de cus-to-efetividade. **Arquivos de gastroenterologia** vol. 47,4 (2010): 329-33. doi:10.1590/s0004-28032010000400002.

SIGTAP. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.** Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 1 out. 2021.

SONG, Z; XU, Y; BAO, L; ZHANG, L; YU, P; QU, Y; ZHU, H; ZHAO, W; HAN, Y; QIN, C. Da SARS à MERS, colocando os coronavírus em destaque. **Revista Vírus** vol. 11,1 59. 14 Jan. 2019, doi:10.3390/v11010059.

TAN, S. S; RUTTEN, F. F; VAN INEVELD, B. M; REDEKOP, W. K; VAN HAKKAART, R. L. Comparação de metodologias para estimativa de custos de serviços hospitalares. **O jornal europeu de economia da saúde: HEPAC: economia da saúde na prevenção e cuidados** vol. 10,1 (2009): 39-45. doi:10.1007/s10198-008-0101-x.

TAVARES, A. C. B. **Análise De Regressão Joinpoint: Tendência De Mortalidade Dehospitalizados Com Covid-19 Entre 2020 E 2022 Por Região No Brasil**. Trabalho de Conclusão de Curso (Departamento de Estatística) - UFPE, Recife, 2023.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10^o ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

VANNI, T; LUZ, P; RIBEIRO, R. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. **HMD Novaes - Cadernos de Saúde**, 2009.

WAN, Y; SHANG, J; GRAHAM, R; BARIC, R. S; LI, F. Reconhecimento de receptor pelo novo coronavírus de Wuhan: uma análise baseada em estudos estruturais de uma década do coronavírus SARS. **Jornal de virologia** vol. 94,7e00127-20. 17 Mar. 2020, doi:10.1128/JVI.00127-20.

YUAN, M; WU, N. C; ZHU, X; LEE, C. D; SO, R. T. Y; LV, H; MOK, C. K. P; WILSON, I. A. Um epítipo críptico altamente conservado nos domínios de ligação ao receptor de SARS-CoV-2 e SARS-CoV. **Revista Ciência (Nova York, NY)** vol. 368.6491 (2020): 630-633. doi:10.1126/science.abb7269.