

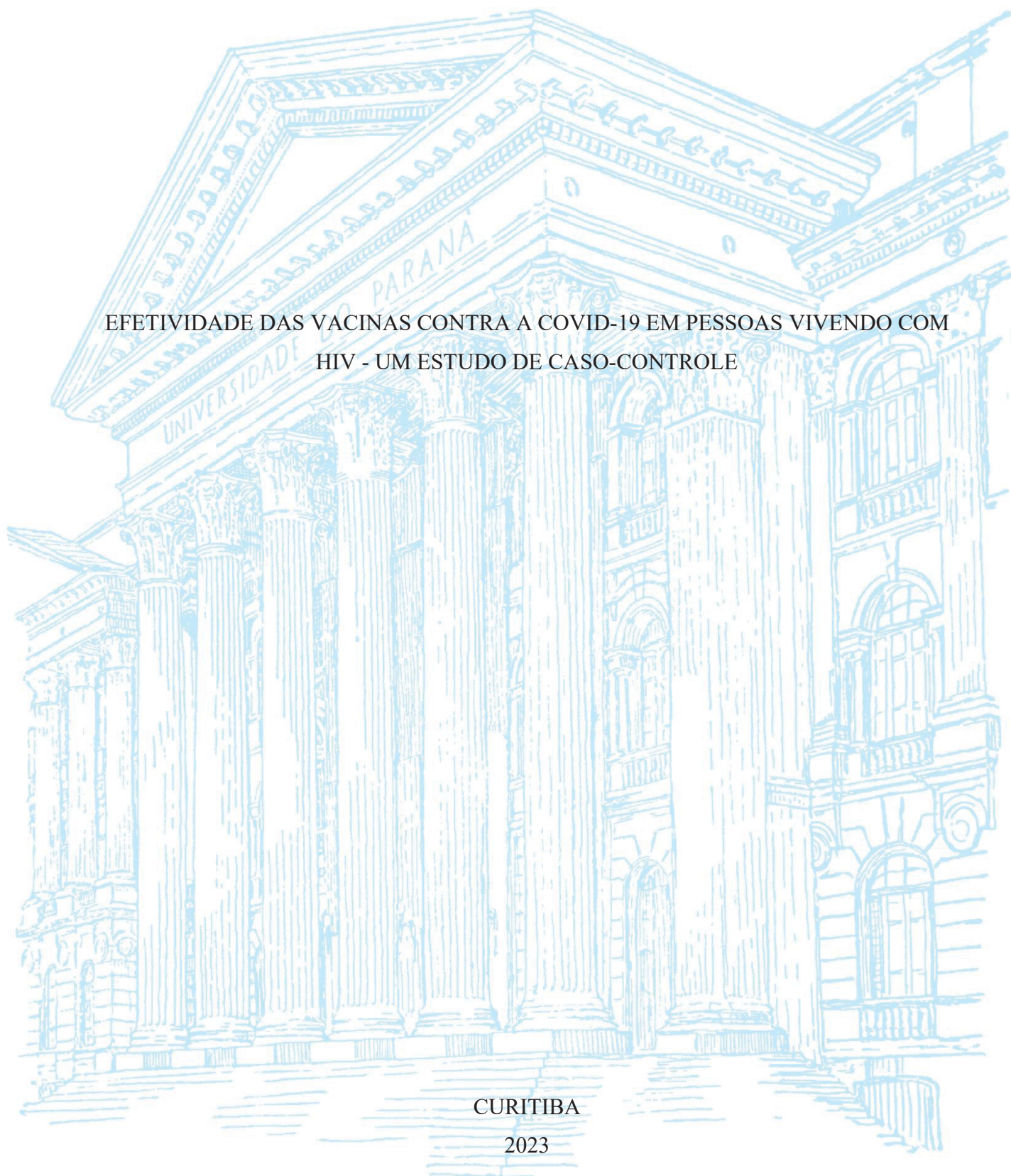
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA VALÉRIA DE ALMEIDA CARLI

EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA A COVID-19 EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV - UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

CURITIBA

2023



ANA VALÉRIA DE ALMEIDA CARLI

EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA A COVID-19 EM PESSOAS VIVENDO COM
HIV - UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Linha de Pesquisa em Epidemiologia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Silvia Emiko Shimakura

Coorientadora Prof^ª. Dr^ª Karin Regina Luhm

CURITIBA

2023

C282 Carli, Ana Valéria de Almeida
Efetividade das vacinas contra a covid-19 em pessoas vivendo com HIV: um estudo de caso-controle [recurso eletrônico] / Ana Valéria de Almeida Carli. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Emiko Shimakura

Coorientadora: Profa. Dra. Karin Regina Luhm

1. COVID-19. 2. HIV. 3. Vacinas contra COVID-19.
4. Efetividade. I. Shimakura, Sílvia Emiko. II. Luhm, Karin Regina.
III. Programa Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANA VALÉRIA DE ALMEIDA CARLI** intitulada: **Efetividade das vacinas contra a covid-19 em pessoas vivendo com HIV - um estudo de caso controle**, sob orientação da Profa. Dra. **SÍLVIA EMIKO SHIMAKURA**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

15/08/2023 14:46:32.0

SÍLVIA EMIKO SHIMAKURA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

15/08/2023 10:45:20.0

SONIA MARA RABONI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

15/08/2023 12:23:19.0

FREDI ALEXANDER DIAZ-QUIJANO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - DLCEV)

*Dedico este trabalho à todas as pessoas que
perderam entes queridos para a covid-19.*

AGRADECIMENTOS

Sempre é hora de agradecer! Em especial à algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização deste mestrado. Ao Dr. Alcides Augusto Souto de Oliveira, diretor do Centro de Epidemiologia, que autorizou e me liberou para a realização do mestrado. A Liza Regina Rosso, minha chefe, minha amiga, minha colega de mestrado, que sempre me apoiou e estimulou a realizar este estudo. À Dra. Cléa Lopes Ribeiro, minha conselheira e colega de trabalho, que me ajudou com os bancos de dados, os quais são a base da realização deste trabalho, e com toda sua expertise de anos de trabalho com a epidemia do HIV. Ao Diego Spinosa, gratidão pela realização dos cruzamentos de dados dos bancos existentes. Minha gratidão especial a minha orientadora Prof^ª. Dr^ª Silvia Emiko Shimakura e a minha coorientadora Prof^ª. Dr^ª Karin Regina Luhm, pela dedicação e por terem acreditado e depositado sua confiança em mim durante o mestrado. Um obrigada com muito carinho às minhas colegas de trabalho, Laudia, Bete, Dirlene, Lourdes, Glaucia, Márcia e Katiuska, por todo apoio e compreensão durante este período. Por fim uma obrigada especial à minha mãe, meu pai e minha filha, que me incentivaram a participar deste desafio.

RESUMO

A covid-19 afetou milhões de pessoas e sobrecarregou de maneira incomparável os sistemas de saúde, refletiu negativamente na saúde e estilo de vida das pessoas, além de desestabilizar a economia no mundo. A falta de uma terapia decisiva para o tratamento da covid-19 e a rápida divulgação da sequência genética do vírus, desencadeou globalmente uma intensa atividade de pesquisa para desenvolver uma vacina contra a covid-19. Foram desenvolvidas vacinas com tecnologias tradicionais como as de vírus inativados, mas também de novas plataformas, como as vacinas de vetor viral e vacinas genéticas a partir de RNA mensageiro. O Brasil iniciou sua campanha de vacinação em janeiro de 2021, com as vacinas dos laboratórios Sinovac/Butantan (CoronaVac) e AstraZeneca/Oxford (ChAdOx1), incorporando mais tarde os imunizantes da Pfizer (BNT162b2) e da Janssen (Ad26.COV2.S). Com quatro imunizantes em uso a efetividade das vacinas precisa ser avaliada, verificando se em uma população fora do ambiente controlado de pesquisa, e exposta às novas variantes de preocupação do SARS-CoV-2, os imunizantes conseguem manter suas características de proteção. Devido a maior probabilidade de pessoas vivendo com HIV/aids serem imunossuprimidas, com possibilidade de desenvolvimento de covid-19 grave, realizamos um estudo do tipo caso-controle, aninhado em uma coorte de base populacional a partir de dados secundários do sistema de vigilância do HIV/aids e do registro municipal e nacional de vacinas para covid-19. Os participantes foram pessoas vivendo com HIV/aids, residentes em Curitiba, com idade entre 18 e 59 anos e elegíveis para vacinação. Foram definidos como casos pessoas vivendo com HIV/aids com diagnóstico de covid-19 por reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase ou detecção de antígeno, de 25 de maio a 25 de dezembro de 2021. Os controles foram escolhidos a partir de amostra aleatória do grupo sem diagnóstico para a covid-19, no período definido para os casos. A efetividade para o desfecho covid-19 foi de 50,0% (IC 95%: 34,9 - 61,6) para uma dose; 85,4% (IC 95%: 76,2 - 91,0) para duas doses e de 83,1% (IC 95%: 51,1 - 94,2) para duas doses com reforço, quando ajustadas por sexo, idade, covid-19 prévio e status do controle da infecção do HIV. Para o desfecho covid-19 grave a efetividade bruta para uma dose foi de 78,6% (IC 95%: 62,7 - 87,8), como não ocorreram casos graves em indivíduos vacinados com duas doses e duas doses com reforço não foi possível calcular a efetividade para estes esquemas vacinais; quanto a efetividade, segundo status da infecção pelo HIV, esta obteve melhor resultados para as PVHA com HIV controlado. A cobertura vacinal para os participantes do estudo foi de 92,5 % para primeira dose, 86,4% para segunda dose e 36,0% para dose de reforço. O estudo demonstrou que, no período em que a variante Delta (AY.101) foi predominante no estado do Paraná, o esquema completo e com reforço foi efetivo para a covid-19 e covid-19 grave em pessoas vivendo com HIV/aids.

Palavras-chave: Covid-19. Efetividade. Vacina contra a covid-19. HIV.

ABSTRACT

Covid-19 has affected millions of people and overwhelmed health systems in an unparalleled way, reflected negatively on people's health and lifestyle, and destabilized the economy in the world. The lack of a decisive therapy for the treatment of covid-19 and the rapid dissemination of the genetic sequence of the virus, has triggered globally an intense research activity to develop a vaccine against covid-19. Vaccines have been developed with traditional technologies such as inactivated viruses, but also with new platforms, such as viral vector vaccines and genetic vaccines from messenger RNA. Brazil began its vaccination campaign in January 2021, with vaccines from Sinovac/Butantan (CoronaVac) and AstraZeneca/Oxford (ChAdOx1) laboratories, later incorporating Pfizer (BNT162b2) and Janssen (Ad26.COV2.S) immunizers. With four immunizers in use, the effectiveness of vaccines needs to be evaluated, verifying whether in a population outside the controlled research environment, and exposed to the new variants of concern of SARS-CoV-2, immunizers can maintain their protective characteristics. Due to the higher likelihood of people living with HIV/AIDS being immunosuppressed, with the possibility of developing severe covid-19, we conducted a case-control study nested in a population-based cohort based on secondary data from the HIV/AIDS surveillance system and the municipal and national registry of vaccines for covid-19. The participants were people living with HIV/AIDS, living in Curitiba, aged between 18 and 59 years and eligible for vaccination. Cases were defined as people living with HIV/AIDS diagnosed with covid-19 by reverse transcriptase reaction followed by polymerase chain reaction or antigen, from July 1 to December 25, 2021. Controls were chosen from a random sample of the group without a diagnosis for covid-19, in the period defined for the cases. The effectiveness for the covid-19 outcome was 50.0% (95% CI: 34.9 - 61.6) for one dose; 85.4% (95% CI: 76.2 - 91.0) for two doses and 83.1% (95% CI: 51.1 - 94.2) for two doses with a booster, when adjusted for sex, age, previous covid-19, and HIV infection control status. For the severe covid-19 outcome, the crude effectiveness for one dose was 78.6% (95% CI: 62.7 - 87.8), as there were no severe cases in individuals vaccinated with two doses and two doses with a booster, it was not possible to calculate the effectiveness for these vaccination scheme; as for effectiveness, according to HIV infection status, it obtained better results for PLWHA with controlled HIV. Vaccination coverage for study participants was 92.5% for the first dose, 86.4% for the second dose, and 36.0% for the booster dose. The study showed that, in the period in which the Delta variant (AY.101) was predominant in the state of Paraná, the complete and booster regimen was effective for covid-19 and severe covid-19 in people living with HIV/AIDS.

Keywords: Covid-19. Covid -19 vaccines. Effectiveness. HIV.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - VACINAS APROVADAS PELA OMS PARA USO EMERGENCIAL.....	23
QUADRO 2 - PRIMEIRO ESQUEMA DE INTERVALO ENPTRE D1 E D2.....	28
QUADRO 3 - SEGUNDO ESQUEMA DE INTERVALO ENTRE D1 E D2.....	28
QUADRO 4 - ESQUEMA DE DOSE ADICIONAL E REFORÇO.....	29
QUADRO 5 - RESULTADO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA COVID-19 DE SEIS ESTUDOS	31

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- QUALIFICAÇÃO DO BANCO	41
---------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE SEXO, FAIXA ETÁRIA, VÍNCULO DE ASSISTÊNCIA, CONTROLE DO HIV, INFECÇÃO PRÉVIA POR COVID-19 E ESQUEMA VACINAL, EM PVHA RESIDENTES EM CURITIBA, NO PERÍODO DE 24 DE MAIO A 25 DE DEZEMBRO DE 2021.....	44
TABELA 2 – EFETIDADE DA VACINA PARA COVID-19 E COVID-19 GRAVE, SEGUNDO ESQUEMA DE VACINAÇÃO	45

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - EFETIVIDADE DA VACINA COVID-19, AJUSTADA POR SEXO, IDADE E COVID-19 PRÉVIA, ESTRATIFICADA POR HIV CONTROLADO (HIV _c) E HIV NÃO CONTROLADO (HIV _{nc}) COMPARADO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA	46
GRÁFICO 2 - COBERTURA VACINAL DAS DOSES VÁLIDAS, DE CASOS E CONTROLES, COMPARADA AO NÚMERO DE CASOS DE COVID-19 EM PVHA RESIDENTES EM CURITIBA E VARIANTES PREDOMINANTES DO SARS-COV-2 NO ESTADO DO PARANÁ, POR SEMANA EPIDEMIOLÓGICA DE 2021.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CA	- Caso
CD4	- Linfócito T Auxiliar
CD8	- Linfócito T Supressor
CE	- Centro de Epidemiologia
CO	- Controle
CPF	- Cadastro de Pessoa Física
D1	- Primeira Dose
D2	- Segunda Dose
DA	- Dose Adicional
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DR1	- Primeira Dose de Reforço
DR2	- Segunda Dose de Reforço
ELISA	- <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FIOCRUZ	- Fundação Oswaldo Cruz
HEK	- Células Renais Embrionárias Humanas
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IMC	- Índice de Massa Corporal
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PNO	- Plano Nacional de Operacionalização Contra a Covid-19
PR	- Paraná
PVHA	- Pessoas Vivendo com HIV e aids

RC	- Razão de Chances
RD	- Relacionamento Determinístico
RNAm	- Ácido Ribonucleico Mensageiro
RR	- Risco Relativo
RT- PCR	- Reação da Transcriptase Reversa Seguida Pela Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV-2	- Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SE	- Semana Epidemiológica
SICLOM	- Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SI-PNI	- Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
SISCEL	- Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SMS	- Secretaria Municipal da Saúde
SRAG	- Síndrome Respiratória Aguda Grave
TARV	- Terapia Antirretroviral
VOCs	- <i>Variant Of Concern</i> (Variantes de Preocupação)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 CONTEXTO E PROBLEMA	16
1.2 JUSTIFICATIVA	17
1.3 OBJETIVOS	17
1.3.1 Objetivo geral	17
1.3.2 Objetivos específicos	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 A COVID-19	19
2.1.1 A covid-19 em PVHA	19
2.1.2 HIV em Curitiba	20
2.2 NÚMEROS DA PANDEMIA.....	20
2.3 DIAGNÓSTICO	20
2.4 DESENVOLVIMENTO DAS VACINAS	22
2.4.1 Vacinas disponíveis no Brasil no período do estudo	24
2.4.2 Campanha de vacinação	26
2.4.3 Efetividade das vacinas	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1 TIPO DE ESTUDO	34
3.2 PARTICIPANTES.....	34
3.2.1 Casos.....	34
3.2.2 Controles.....	34
3.2.3 Critérios de exclusão	34
3.3 CÁLCULO DA AMOSTRA	35
3.4 FONTE DE DADOS	35
3.4.1 SICLOM	35
3.4.2 Banco CE.....	35
3.4.3 Notifica covid-19 PR.....	36
3.4.4 SISCEL	36
3.4.5 e-Saúde	36
3.4.6 SI-PNI online	37
3.5 VARIÁVEIS.....	37

3.5.1 Variável dependente	37
3.5.2 Variáveis independentes	37
3.6 MÉTODOS	39
3.6.1 Qualificação do Banco de Dados.....	39
3.6.2 Método estatístico.....	42
4 RESULTADOS	43
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	43
4.2 EFETIVIDADE DA VACINA.....	45
4.3 ADESÃO VACINAL	46
5 DISCUSSÃO	48
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

Após quatro meses da notificação dos casos da covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, ocorridos na cidade de Wuhan, na China, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declara a pandemia da covid-19 em 11 de março de 2020 (OPAS, 2020). A situação tomou proporções alarmantes, com elevadas taxas de mortalidade em todo o mundo, levando à uma crise econômica e de saúde global sem precedentes na história.

No Brasil, o primeiro caso de covid-19 foi diagnosticado em São Paulo no dia 26 de fevereiro de 2020, com determinação de transmissão comunitária em território nacional, pelo Ministério da Saúde (MS), no dia 20 de março de 2020 (BRASIL, 2020a). O primeiro caso confirmado de covid-19 em Curitiba ocorreu no dia 11 de março de 2020 (CURITIBA, 2020).

O agravamento no número de casos levou vários países a adotarem medidas drásticas para conter o avanço da doença, como a suspensão de aulas e atividade laborais, fechamento de fronteiras, para impedir deslocamentos e imposição de quarenta (SCHRÖDER, 2020). Diante deste quadro, as comunidades científicas e governamentais buscaram evidências técnicas, a fim estabelecer as melhores práticas de controle da transmissão, cuidado da infecção e doença, incluindo medidas de diagnóstico, tratamento e atenção à saúde (MAGNO *et al.*, 2020).

Este quadro da pandemia, além de impactar negativamente na saúde e no estilo de vida das pessoas, acarretou uma sobrecarga nos sistemas de saúde e desestabilizou a economia mundial. Com estudos contraditórios e inconclusivos, as apostas reposicionamento de medicamentos como hidroxiclороquina e remdesivir, falharam no combate a pandemia, ao mesmo tempo que o mundo presenciou uma busca frenética para o desenvolvimento das vacinas, pois estas teriam a capacidade de induzir a imunidade de rebanho, refletindo na diminuição dos números de casos entre vacinados e não vacinados (KASHTE *et al.*, 2021).

Ainda, diante de emergência em saúde pública mundial, foi utilizada a autorização de uso emergencial, que permitiu o uso em caráter experimental de vacinas contra a covid-19. Este procedimento é baseado em avaliação de risco, relacionando vacinas não licenciadas, terapêuticas e diagnósticos *in vitro*, com o objetivo de acelerar a disponibilidade destes produtos para pessoas afetadas pela emergência de saúde (WHO, 2021a).

Em julho de 2020 a China autorizou o uso de duas vacinas experimentais contra covid-19, para serem administradas em grupos de alto risco. Em agosto de 2020 a Rússia, foi o primeiro país a registrar uma vacina de produção própria contra a covid-19, a Sputnik V, porém

sem cumprir os testes da fase III, requisito essencial e necessário para receber aprovação regulatória fora do país (CHADE, 2020). Em 2 de dezembro de 2020, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido, tornou-se a primeira autoridade do ocidente a aprovar o uso emergencial de uma vacina contra a covid-19, a BNT162, fabricada pela farmacêuticas Pfizer e BioNTech, sendo a mesma listada para uso emergencial pela OMS no dia 31 do mesmo mês (ANVISA, 2021a).

Com a implementação da vacinação contra a covid-19, as avaliações pós introdução das vacinas são muito importantes, pois muitas questões restantes sobre o seu desempenho irão aparecer quando da administração fora do ambiente controlado de pesquisa, e quando da exposição as novas variantes preocupação (VOCs) do SARS-CoV-2 (WHO, 2021b), principalmente em grupos de risco, como as pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHA), onde há uma alteração da resposta imune celular e humoral (OYELADE; RAYA; LATIEF, 2022).

1.2 JUSTIFICATIVA

O licenciamento de vacinas para covid-19 mostrou uma perspectiva importante para o controle da doença. A partir de estudos de efetividade é possível rever estratégias de vacinação, podendo sugerir doses de reforço, diminuição ou aumento do intervalo entre doses, inclusive analisando diferentes grupos de maior vulnerabilidade (WHO, 2021a). Considerando o maior risco de pessoas vivendo com HIV (PVHA) apresentarem covid-19 grave, (MIRZAEI *et. al*, 2021), e a possibilidade de menor resposta à vacinação, devido a maior probabilidade de apresentarem imunossupressão (BRASIL, 2019), destaca-se a importância de conhecer a efetividade das vacinas para covid-19 nas PVHA.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade das vacinas contra a covid-19 em PVHA, entre 18 e 59 anos, elegíveis à vacinação pelo MS.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Avaliar a efetividade das vacinas em PVHA, segundo o número de doses administradas, gravidade da doença e status da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

1.3.2.3 Estimar a adesão das PVHA à vacinação para covid-19 nos grupos de casos e controles, quando da convocação pela presença da comorbidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A COVID-19

A covid-19, infecção causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, apresenta um amplo espectro clínico, variando de infecções assintomáticas a quadros leves de síndromes gripais até quadros graves, com falência de múltiplos órgãos (LIMA, 2020; RAI *et al.*, 2021), sendo o quadro grave classificado como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Segundo a OMS, cerca de 80% dos pacientes com covid-19 podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos, e aproximadamente 20% dos casos detectados apresentam quadros mais graves que necessitam de atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória (BRASIL, 2020b).

2.1.1 A covid-19 em PVHA

Estudos de base populacional mostram uma incidência menor ou semelhante de covid-19 em PVHA, quando comparadas a pacientes sem infecção por HIV (soronegativos), por outro lado podem ter aumento da suscetibilidade para a infecção por SARS-CoV-2, devido a comorbidades e comportamentos – como doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, doença pulmonar subjacente, uso de drogas inalatórias e uso abusivo do álcool, de forma semelhante a pessoas soronegativas (SPINELLI; JONES; GANDHI, 2022).

Patel *et al.* (2020) verificou que várias séries de casos clínicos levam a uma forte evidência de que pacientes com coinfeção HIV/SARS-CoV-2 não apresentam morbidade e mortalidade excessivas, quando comparadas a pacientes com covid-19 soronegativos, principalmente quando as PVHA recebem terapia antirretroviral (TARV) combinada e apresentam contagem de linfócito T CD4 normais e cargas virais suprimidas.

Segundo um estudo de coorte na Espanha (DEL AMO *et al.*, 2020), o risco de diagnóstico de covid-19, hospitalização, internamento na unidade de terapia intensiva e morte entre PVHA que receberam TARV, foram maiores em homens e em pessoas com mais de 70 anos, sendo que o risco de hospitalização variou de acordo com antirretroviral utilizado, sendo menor nos que utilizavam Tenofovir associado com Emtricitabina.

As PVHA possuem os mesmos fatores de risco para a covid-19 grave que a população em geral (idade e comorbidade), sendo que a adesão ao tratamento e estado virológico do HIV desempenham papel importante na evolução da covid-19 (BASOULIS *et al.*, 2023).

2.1.2 HIV em Curitiba

Curitiba, capital do estado Paraná, localizada na região sul do país tem uma população 1.871.789 habitantes (BRASIL,2022b). Em 2021 apresentou uma taxa de detecção de aids de 18,2/100.00 habitantes, superior à taxa brasileira de 16,5/100.000 habitantes, porém a quinta menor entre as capitais e o Distrito Federal (DF) (BRASIL, 2022c). O coeficiente de mortalidade em 2021 foi de 6,0/100.000 habitantes, acima do coeficiente no Brasil e o décimo menor entre as capitais brasileiras e o DF (BRASIL, 2022c). Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (MS), Curitiba iniciou a vacinação para as PVHA em 10 de maio de 2021, tendo como público-alvo de 10.140 PVHA identificadas em relatório do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) do MS.

2.2 NÚMEROS DA PANDEMIA

O SARS-CoV-2 até 15 de dezembro de 2021, já havia atingido mais de 271 milhões de pessoas, levando à óbito cerca de 5,3 milhões de pessoas em todo mundo, dentre os países mais afetados, o Brasil ocupava a 3ª posição com 22,1 milhões de casos e 616,9 mil óbitos (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022). No mesmo período, na região Sul, o Paraná apresentou 1,5 milhões de casos, com 40,8 mil óbitos e Curitiba apresentou 299 mil casos e 7,8 mil óbitos (CURITIBA, 2022).

2.3 DIAGNÓSTICO

Como a manifestação clínica da covid-19 é altamente variável o diagnóstico preciso é um desafio, sendo baseado na história epidemiológica, nas manifestações clínicas e confirmado através de uma variedade de métodos de detecção laboratorial (RAI *et al.*, 2021). A partir do início do aparecimento dos primeiros casos da covid-19, em dezembro de 2019, foram desenvolvidos diversos testes para a detecção do vírus SARS-CoV-2, dentre eles os testes diretos para a pesquisa de material genético ou proteico do vírus, e os testes indiretos para a detecção de anticorpos contra o vírus. (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Pesquisadores do mundo inteiro, também se esforçaram para desenvolver imunoensaios do tipo *Lateral Flow*, conhecidos como testes rápidos para detectar anticorpos para SARS-CoV-2 ou antígenos virais, que supriram uma necessidade de expansão da testagem, principalmente em países mais populosos,

devido a sua característica de facilidade de execução, rapidez do diagnóstico e da dispensabilidade de estrutura laboratorial (RAI *et al.*, 2021).

Os métodos sorológicos, para detecção de anticorpos ou imunoglobulinas, mais comuns são baseados em ensaios tipo Lateral Flow e imunoabsorção enzimática, conhecido como ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Apesar dos testes sorológicos poderem apresentar reatividade cruzada, devido a semelhança entre as moléculas, fazendo com que os anticorpos se liguem a um antígeno diferente do antígeno alvo, estes testes são de importância para diagnóstico indireto e para verificar a imunidade conferida, pois as taxas de anticorpos produzidas no início da infecção podem ser insuficientes para a detecção da doença (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021), ainda mais no SARS-CoV-2, onde a soro conversão de IgA ocorre em dois dias após o início dos sintomas, e soroconversão de IgM e IgG ocorre somente após cinco dias dos sintomas (YU *et al.*, 2020).

Para os métodos de identificação de antígeno, que detectam componentes virais ou o vírus diretamente sem etapas de amplificação térmica, utilizam os testes realizados em tiras de *Lateral Flow*, na forma de testes rápidos ou pelo método ELISA (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021). No Brasil, a utilização de teste rápido foi incluída no Plano Nacional de Expansão da Testagem para covid-19, sendo que os kits adquiridos pelo MS possuíam no mínimo 90,3% de sensibilidade e no mínimo 98,0% de especificidade (BRASIL, 2021e).

Já o método de Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa em Tempo Real (RT-PCR), é uma técnica confiável e rápida, com resultados em poucas horas e com alto rendimento, baseia-se em duas reações consecutivas: conversão de RNA em DNA complementar (cDNA) através da enzima de transcrição reversa e na amplificação da amostra de cDNA por reação em cadeia da polimerase, utilizando primers específicos do gene e hidrólise marcada com sondas de fluorescência (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

Para a avaliação da efetividade das vacinas, a OMS recomenda a utilização de teste laboratorial sensível e altamente específico, apresentando pelo menos 85% de sensibilidade e 98% de especificidade, como forma de minimizar o risco de viés de classificação incorreta (WHO, 2021b). Nesse caso o teste de amplificação de ácido nucléico, como o RT-qPCR (Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa em Tempo Real), é considerado como “Padrão Ouro” para confirmação laboratorial pela infecção do SARS-CoV-2, durante a fase de doença aguda, apresentando alta sensibilidade e especificidade analítica (WHO, 2021b).

2.4 DESENVOLVIMENTO DAS VACINAS

No controle de doenças imunopreveníveis, as vacinas representam a melhor relação de custo-benefício, do que o uso de medicamentos para sua cura, porém o desenvolvimento de imunizantes leva em torno de 10 a 15 anos para cumprirem as etapas dos estudos clínicos de fases I, II e III (SCHUELER, 2021).

A divulgação da sequência genética do vírus, em 11 de janeiro de 2020 (HARUN, 2020), desencadeou globalmente uma intensa atividade de pesquisa para desenvolver uma vacina contra a covid-19. O enorme impacto humanitário e econômico da pandemia de covid-19, impulsionou a desenvolvimento de pesquisas para a produção de vacinas numa rapidez sem precedentes, sendo desenvolvidas vacinas com tecnologias tradicionais como as de vírus inativados, mas também novas plataformas de tecnologia incluindo as vacinas de vetor viral e vacinas genéticas a partir de RNA mensageiro (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

As principais plataformas tecnológicas para o desenvolvimento das vacinas, que estão em estudo de fase III, atualmente são: vacinas de vírus inativados, vacinas de vetores virais, vacina de RNA mensageiro e vacinas de unidades proteicas. Até julho de 2022, a OMS já havia aprovado 11 vacinas para uso emergencial, conforme apresentado no QUADRO 1 (WHO, 2022).

QUADRO 1 – VACINAS APROVADAS PELA OMS PARA USO EMERGENCIAL

Laboratório	Nome da vacina	Plataforma
Pfizer Biontech	BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	Nucleosídeos de mRNA modificados
AstraZeneca, AB	AZD1222 Vaxzevria	Adenovírus ChAdOx1 recombinante, que expressa a proteína Spike do antígeno do SARS-CoV-2
Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	Adenovírus ChAdOx1 recombinante, que expressa a proteína Spike do antígeno do SARS-CoV-2
Janssen/Cilag International NV	Ad26.COV2. S	Adenovírus 26 (Ad26) recombinante e incompetente para replicação, que expressa a proteína Spike do antígeno do SARS-CoV-2
Moderna Biotech	mRNA-1273/Spikevax	mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas
Sinopharm/ Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd.	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) Inactivated (InCoV)	Vírus inativado
Sinovac Life Sciences Co., Ltd	COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated/Coronavac™	Vírus inativado
Bharat Biotech, India* *fornecimento suspenso	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/COVAXIN	Vírus inteiro inativado
Serum Institute of India Pvt. Ltd	NVX-CoV2373/Covovax	Nanopartícula recombinante de proteína Spike, formulada com adjuvante Matrix-M™
Novavax	NVX - CoV2373/Nuvaxovid	Nanopartícula recombinante de proteína Spike, formulada com adjuvante Matrix-M™
CanSinoBIO	Ad5-nCoV/Convidecia	Novo coronavírus recombinante (vetor de Adenovírus tipo 5)

Fonte: Adaptado de WHO, (2022).

Segundo a OMS até 15 de julho de 2022 havia 169 vacinas covid-19 candidatas em fase pré-clínica de pesquisa, 198 vacinas candidatas em fase de pesquisa clínica e 11 vacinas, descritas no QUADRO 1, na fase de monitoramento pós-implantação (WHO, 2022), incluindo as 4 vacinas em uso na população brasileira (BRASIL, 2022a).

2.4.1 Vacinas disponíveis no Brasil no período do estudo

A vacina adsorvida covid-19 inativada do laboratório Sinovac Life Sciences Co. LTD. produzida em parceria com o Instituto Butantan e a vacina covid-19 recombinante Covishield, do laboratório Serum Institute of India Pvt. Ltd (Oxford), produzida em parcerias com laboratório AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fiocruz, foram as primeiras vacinas aprovadas para uso emergencial no Brasil, em 17 de janeiro de 2021 (BRASIL, 2021a). Em 23 de janeiro de 2021 a Pfizer/ Wyeth, com a vacina Comirnaty - BNT162b2, recebe o primeiro registro de vacina pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sem a necessidade de aprovação de uso emergencial, devido aos estudos de segurança, qualidade e eficácia apresentados (ANVISA, 2021b). A vacina da AstraZeneca – (ChAdOx1 AZD1222) em parceria com a Fiocruz, foi a segunda vacina a receber o registro definitivo, em 12 de março de 2021. Em 31 de março de 2021 com a aprovação de uso emergencial da vacina Ad26.COV2.S, da Janssen, o Brasil se destacou em segunda posição mundial, com cinco vacinas aprovadas (ANVISA, 2021c).

Atualmente todas as vacinas, disponíveis no Brasil, possuem registros definitivos na ANVISA, a última vacina a receber o registro foi a vacina Ad26.COV2-S (Janssen), em 5 de abril de 2022 (ANVISA, 2022).

2.4.1.1 Vacina adsorvida covid-19 (inativada): CoronaVac.

Fabricante: Laboratório SinoVac Life SciencesCo., Ltd. em parceria com o Instituto Butantan.

Vacina que contém o antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2, aplicada em duas doses com intervalo de 28 dias (BRASIL, 2021a). No estudo da fase II realizado no Brasil, em profissionais de saúde maiores de 18 anos, com contato direto com pacientes com covid-19, este imunizante apresentou uma eficácia de 50,39% (IC95%: 35,26; 61,98) (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

2.4.1.2 Vacina covid-19 (recombinante): Covishield e ChAdOx1(AZD1222).

Fabricantes: AstraZeneca/Serum Institute of India Pvt. Ltd (Covishield), AstraZeneca - Fiocruz e AstraZeneca - Consórcio Covax Facility (ChAdOx1-AZD1222).

Desenvolvida pela farmacêutica AstraZeneca e Universidade Oxford, no Brasil em parceria com a Fiocruz, aplicada em duas doses com intervalo de 12 semanas. Na sua dose de 0,5 ml contém 10×10^{10} partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx 1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike, produzido em células renais embrionárias humanas (HEK 293) geneticamente modificadas (BRASIL, 2021a). Em indivíduos que possuíam uma ou mais comorbidades tiveram uma eficácia de 73,43% (IC 95%: 48,49; 86,29), similar a eficácia observada na população em geral com 73,00% (IC 95%: 48,79; 85,76) (ANVISA, 2021c).

2.4.1.3 Vacina covid-19 (RNAm): Comirnaty - BNT162b2.

Fabricante: Pfizer/BioNTech.

No Brasil foi registrada pela farmacêutica Wyeth. Cada dose de 0,3mL contém 30 µg de RNAm que codifica a proteína S do SARS-CoV-2. Para o Brasil foi estabelecido o intervalo de 12 semanas, entre a primeira e a segunda dose, levando em consideração os dados de eficácia e efetividade de proteção de formas graves da doença com a primeira dose, bem como a diminuição da transmissibilidade para os vacinados com uma única dose (BRASIL, 2021a). O estudo para determinar a eficácia em participantes acima de 16 anos, com intervalo de 21 dias entre as doses, contemplou pessoas com doenças preexistentes estáveis, incluindo pessoas com o vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C e ou vírus da hepatite B. Neste grupo, a eficácia após 7 dias da segunda dose foi de 95,0% (IC 95%: 90,3; 97,6%) e a eficácia com duas semanas após a primeira dose foi de 92,6% (IC 95%: 69,0; 98,3) (PFIZER, 2021).

2.4.1.4 Vacina covid-19 (recombinante): Ad26.COV2.S.

Fabricante: Janssen.

O Brasil recebeu a Vacina da Janssen via consórcio Covax Facility. Utilizada em dose única de 0,5mL, que contém Adenovírus tipo 26, que codifica a glicoproteína S do SARS-CoV-2, produzido na linha celular PER.C6 TetR por tecnologia de DNA recombinante, não inferior a 8,92 log₁₀ unidades infecciosas, (BRASIL, 2021a). No estudo clínico para determinar a eficácia foram excluídos os indivíduos com função anormal do sistema imunológico decorrente de uma condição clínica, indivíduos que estavam sob terapia imunossupressora há 6 meses, bem como mulheres grávidas. A eficácia encontrada contra a covid-19 foi de 66,9% (IC95%:

59,03 - 73,40) com 14 dias de aplicação e 66,1% (IC95%: 55,01- 74,80) com 28 dias de aplicação, já para os casos de covid-19 grave a eficácia foi de 76,7% (IC95%: 54,56 - 89,09) após 14 dias de vacinação e 85,4% (IC95%: 54,15- 96,90) após 28 dias da vacinação (JANSSEN, 2021).

2.4.2 Campanha de vacinação

Organizada pelo MS, através do Plano Nacional de Operacionalização contra a Covid-19 PNO (BRASIL, 2020b), a campanha começou em 18 de janeiro de 2021, com uma quantidade escassa de imunobiológicos, onde foram elencados grupos prioritários para vacinação, iniciando com pessoas institucionalizadas; trabalhadores da área da saúde, que estavam diretamente na linha de frente de atendimento da covid-19; idosos e pessoas com comorbidades (doença renal crônica, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial grave, pneumopatias crônicas graves, anemia falciforme, câncer, obesidade mórbida ($IMC \geq 40$), síndrome de Down e indivíduos imunocomprometidos) . Com o aumento no recebimento de doses e com grupos prioritários vacinados, a campanha de vacinação nacional foi aberta para a população por critério de idade no início de junho de 2021 (BRASIL, 2022a).

Entre os grupos prioritários inserem-se as PVHA, devido a maior probabilidade de apresentarem imunossupressão (MIRZAEI *et al.*, 2021), condição que colabora para o desenvolvimento da covid-19 grave, motivo pelo qual foram incluídas como grupo prioritário no Plano Nacional de Operacionalização contra a Covid-19, porém só estavam inclusos as PVHA, maiores de 18 anos, com contagem de linfócito T CD4 ≤ 350 células/mm³ (BRASIL, 2021b). Em 29 de março de 2021, devido a evidências científicas que mostravam o risco de desfechos negativos da covid-19 em PVHA, o MS (BRASIL, 2021c) incluiu todas as PVHA entre 18 e 59 anos de idade, no grupo de comorbidades, para a priorização da vacinação contra a covid-19. Os indivíduos incluídos nesta fase de vacinação e com dados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), tiveram seu pré-cadastro automático no Conect-SUS (aplicativo do MS que registra a trajetória de atendimentos individuais no Sistema Único de Saúde); para aqueles que apresentassem critérios e não apresentassem o pré-cadastro, as Unidades Dispensadoras de Medicamentos receberam lista via SICLOM das PVHA elegíveis para vacinação (BRASIL, 2021c). Em

Curitiba a convocação do grupo de imunossuprimidos, dos quais as PVHA fazem parte, iniciou efetivamente em 10 de maio de 2021.

No início da campanha de vacinação, devido ao quantitativo de doses recebidas, e de forma a garantir que mais pessoas tivessem acesso a primeira dose (D1) do imunobiológico, o MS estipulou a vacinação para a covid-19, com os intervalos para a segunda dose (D2), conforme apresentado no QUADRO 2, este quadro também contempla a vacina de dose única da Janssen, introduzida na campanha nacional em abril de 2021.

QUADRO 2 - PRIMEIRO ESQUEMA DE INTERVALO ENTRE D1 E D2

VACINA	INTERVALO D1 X D2
CORONAVAC	4 semanas
ASTRAZENECA	8 semanas
PFIZER	8 semanas
JANSSEN	Dose única

Fonte: Adaptado de BRASIL, (2021b).

Com o recebimento contínuo de doses das vacinas em Curitiba, foi possível antecipar as segundas doses e atender o intervalo entre doses, estipulado pelos fabricantes das vacinas, conforme QUADRO 3.

QUADRO 3 - SEGUNDO ESQUEMA DE INTERVALO ENTRE D1 E D2

VACINA	INTERVALO D1 X D2
CORONAVAC	4 sem
ASTRAZENECA	4 sem
PFIZER	3 sem
JANSSEN	Dose única

Fonte: A autora, (2023).

A partir de 15 de setembro de 2021, o MS, levando em consideração o avanço da vacinação contra a covid-19, com redução significativa de casos graves e óbitos e ampliação da vacinação na população em geral, porém já observando um incremento de morbimortalidade em determinados grupos de maior vulnerabilidade, adotou a administração de uma dose de reforço para todos os idosos acima de 70 anos e uma dose adicional (DA) ao esquema vacinal primário para pessoas com alto grau de imunossupressão (BRASIL, 2021d). Para as PVHA com alto grau de imunossupressão (Linfócito T CD4 <200 céls/mm³), o intervalo entre a D2 e DA seria de 28 dias, porém o município de Curitiba, em função do quantitativo de doses em

estoque para atendimento deste público, estipulou um intervalo de 56 dias, mas não discriminou por valor de CD4, sendo a DA acessível à todas as PVHA.

Considerando a redução da efetividade das vacinas, e a possibilidade da amplificação da resposta imunológica com doses adicionais da vacina, em novembro de 2021 o MS determinou a adoção de uma dose de reforço para todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, após cinco meses da última dose do esquema vacinal primário (duas doses e uma dose adicional) dos imunizantes Pfizer, AstraZeneca e CoronaVac (BRASIL, 2021f)

Diante do surgimento da variante Ômicron (B.1.1.529), que já apresentava transmissão comunitária em São Paulo, em 20 de dezembro de 2021 o MS antecipou o intervalo para a dose de reforço em pessoas com mais de 18 e imunossuprimidas, que passou de cinco meses para quatro meses após a D2. Para os indivíduos imunocomprometidos acima de 18 anos de idade que tinham recebido três doses no esquema primário, o reforço ficou estipulado para três meses depois da dose adicional, conforme QUADRO 4 (BRASIL, 2021g).

QUADRO 4 - ESQUEMA DE DOSE ADICIONAL E REFORÇO

VACINA	DOSE ADICIONAL PVHA COM CD4 <200 cél/mm3	R1	R2	R3
SINOVAC	4 sem	4 meses	4 meses*	X
ASTRAZENECA	8 sem	4 meses	4 meses*	X
PFIZER	8 sem	4 meses	4 meses*	X
JANSSEN	8 sem	4 meses	4 meses	4 meses*

Legenda: *Somente para $\geq$ de 40 anos; R1: 1º reforço; R2: 2º reforço; R3 3º reforço.

Fonte: Adaptado de BRASIL, (2021g).

2.4.3 Efetividade das vacinas

Muitos estudos de efetividade das vacinas contra a covid-19 vêm sendo realizados no mundo, no QUADRO 5 reunimos o resultado de seis artigos de efetividade, realizados em diferentes países. Os resultados do Chile (JARA *et al.*, 2021) para a efetividade da CoronaVac foram melhores do que o estudo do Brasil (FIOCRUZ, 2021) e de Kahn, *et al.* (2023), porém no estudo do Chile foi considerada a população maior de 16 anos e no Brasil o estudo foi

direcionado para maiores de 60 anos, o que pode justificar esta diferença na efetividade, já o estudo de Kahn, *et al.* (2023) foi realizado considerando um período maior, onde observa-se a queda da efetividade, principalmente frente as novas variantes. Nos estudos de Israel, realizados em momentos distintos, observamos a queda da efetividade contra infecção assintomática em 54,4%, frente a variante Delta (B.1.617.2); com esta constatação houve a indicação da administração de doses de reforço no país (TAL, 2021). O estudo do Reino Unido (VASILEIOU, 2021), demonstra uma efetividade de uma dose da vacina ChAdOx1 mais baixa que a efetividade do estudo da FIOCRUZ (2021), para a mesma dose e vacina, porém em faixas etárias e períodos diferentes. Em estudo multicêntrico regional, de caso-controle com teste negativo, envolvendo seis vacinas contra a covid-19 (Sputnik V, mRNA-1273, CoronaVac, ChAdOx1, BNT162b2, Ad26.COV2.S) e quatro países (Brasil, Argentina, Chile e Colômbia) realizado por Kahn, *et al.* (2023), foi avaliada a efetividade das múltiplas vacinas contra a covid-19, por variante circulante, num período de onze meses, constatando que as vacinas evitaram hospitalização e mortes, mesmo entre os mais idosos, apesar de apresentarem diminuição da efetividade no decorrer dos meses. Dentre as vacinas dos estudos a que apresentou menor efetividade foi a Ad26.COV2.S (Janssen), tanto para internamento, com 46% (IC 95%: 23 - 62%), quanto para morte, com 6% (IC 95%:-58 a 44%), cabe salientar que a vacina da Janssen apresentava esquema primário de uma única dose.

QUADRO 5 – RESULTADO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA COVID-19 DE SEIS ESTUDOS

QUADRO 5 – RESULTADO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA COVID-19 DE SEIS ESTUDOS

LOCAL	TIPO DE ESTUDO	VACINA	DOSES	PERÍODO	IDADE	RESULTADOS	VARIANTE CIRCULANTE
Chile (JARA et al., 2021)	Coorte prospectivo	CoronaVac	2 doses	2 de fevereiro a 1º de maio 2021	>de 16 anos do sistema de saúde nacional	65,9% (IC 95%: 65,2 - 66,6) prevenção de covid-19 87,5% (IC 95%: 86,7 - 88,2) para hospitalização 90,3% (IC 95%: 89,1 - 91,4) para admissão na UTI 86,3% (IC 95%: 84,5 - 87,9) para morte	Gama (P.1) Alfa (B.1.1.7)
Brasil (FIOCRUZ, 2021)		CoronaVac	2 doses	até 07 de junho 2021	>60 anos	1 dose 70,3% (IC 95%: 69,9 - 70,7) - 60 - 79anos 62,9% (IC 95%: 62,3 - 63,5) - 80 anos+ 2 doses 79,6% (IC 95%: 79,2 - 80,0) - 60-79 anos 68,8% (IC 95%: 68,2 - 69,5) - 80 anos+	-
		ChAdOx1	2 doses	até 07 de junho 2021	>60 anos	1 dose 81,7% (IC 95%: 81,2 - 82,1) - 60 - 79anos 62,8% (IC 95%: 62 - 63,5) - 80 anos + 2 doses 93,8% (IC 95%: 92,0 - 95,4) - 60 - 79anos 91,3% (IC 95%: 90,2 - 92,3) - 80 anos +	-
		BNT162b2	2 doses	24 de janeiro a 3 de abril de 2021	>16 anos	91,5% (IC 95%: 90,7 - 92,2) para infecção assintomática 97,0% (IC 95%: 96,7 - 97,2) para casos sintomáticos 97,2% (IC 95%: 96,8 - 97,5) para hospitalização 97,5% (IC 95%: 97,1 - 97,8) para hospitalização grave ou crítica 96,7% (IC 95%: 96,0 - 97,3) para a morte	Alfa (B.1.17)
Israel (IHASS, E.J., et al., 2021)	Estudo Observacional	BNT162b2	2 doses	20 de junho a 24 de julho	>16 anos	41,5% (IC 95%: 15,2 - 59,6) para infecção 89,2% (IC 95%: 83,0 - 93,2) para hospitalização 92,3% (IC 95%: 86,5 - 95,7) para hospitalização grave ou crítica	Delta (B.1.617.2)
Reino Unido (VASILEIOU, 2021)	Coorte prospectivo aberto em tempo real	BNT162b2 ChAdOx1	1 dose avaliação 42 + dias	8 de dezembro de 2020 a 22 de fevereiro de 2021	>18 anos	77% (IC 95%: 65-81) para hospitalização- BNT162b2 59% (IC 95%: -296 e 96) para hospitalização - ChAdOx1 74% (IC 95%: 65 - 81) efetividade combinada	-
Argentina, Brasil, Chile e Colômbia (KAHAN et al., 2023)	Caso-controle com teste negativo	Sputnik V mRNA-1273 CoronaVac ChAdOx1 BNT162b2 Ad26.COV2.S	2 doses	fevereiro a dezembro de 2021	média 56,7 anos	para internamentos: 82% (IC 95%: -30 a 98%) para BNT162b2 65% (IC 95%: 61 - 68%) para ChAdOx1 57% (IC 95%: 10 - 79%) para Sputnik V 53% (IC 95%: 50 - 56%) para CoronaVac 46% (IC 95%: 23 - 62%) para Ad26.COV2.S. para a morte: 100% (IC não estimado) para mRNA-1273 82% (IC 95%: 69 - 90%) para BNT162b2 73% (IC 95%: 69 - 77%) para ChAdOx1 65% (IC 95%: 60 - 67%) para CoronaVac 38% (IC 95%: -75 a 78%) para Sputnik V 6% (IC 95%: -58 a 44%) para Ad26.COV2.S	Gama (P.1) e Delta (B.1.617.2)

Fonte: a Autora, 2023.

Quanto a estudos específicos em PVHA, encontramos uma revisão sistemática e meta-análise de 22 estudos (YIN *et al.*, 2022) sobre a imunogenicidade e efetividade das vacinas covid-19 em PVHA, comparado com a população em geral, onde foi descoberto que as PVHA tiveram um soro conversão ligeiramente menor após a segunda dose da vacina da covid-19 do que os controles saudáveis. Já o risco relativo (RR) agrupado para a conversão após a primeira dose da vacina foi menor entre as PVHA do que nos controles saudáveis, porém não houve significância estatística entre os dois grupos (RR 0,95, IC 95%: 0,89-1,03, $I^2 = 86\%$). A resposta de anticorpos entre as PVHA melhorou significativamente após a segunda dose (86,4%), sendo maior no grupo controle (92,2%), com o RR agrupado para segunda dose diminuindo para 0,92 entre as PVHA. Segundo Yin *et al.* (2022) uma segunda dose da vacina da covid-19, demonstrou níveis muito melhores de soro conversão e títulos de anticorpos, o que aumenta a imunogenicidade e proteção em PVHA. Um dos estudos (LAPOINTE *et al.*, 2023) demonstrou que uma terceira dose em PVHA aumenta a resposta humoral, especialmente para a vacina mRNA-1273 da Moderna; já um estudo observacional (BARDA *et al.*, 2021) com a terceira dose da vacina BNT162b2 mostrou que este esquema vacinal foi eficaz na proteção de indivíduos contra desfechos graves, quando comparado com o recebimento de apenas duas doses da vacina. A justificativa para a repetição de vacinação em PVHA, deve-se ao fato de que cargas virais de HIV altas, podem levar a uma meia vida encurtada das vacinas para a covid-19 (OYELADE; RAYA; LATIEF, 2022).

Fowokan *et al.* (2023) realizaram um estudo de caso-controle e teste negativo em uma coorte retrospectiva, na província Columbia Britânica do Canadá, com 2.700 PVHA e aproximadamente 375.000 pessoas HIV negativas, chegando à conclusão, que em ambos os grupos, duas doses de vacinas da covid-19 oferecem proteção contra a infecção para a covid-19, no período que antecedeu a VOC Ômicron, porém com resposta e manutenção da efetividade diferenciada. A estimativa da efetividade em PVHA no período de uma semana a dois meses após o recebimento de duas doses da vacina foi de 71,1% (IC 95%: 39,7; 86,1%), aumentando para 89,3% (IC 95%: 72,2; 95,9) até três meses após a segunda dose, preservando até quatro meses, sendo que após este período houve diminuição da efetividade (51,3% [IC 95%: 4,8; 75,0]). Para coorte de HIV negativos observaram uma efetividade para duas doses de 91,4% (IC 95%: 90,9; 91,8) no período de uma semana a dois meses, a qual foi mantida por até quatro meses, caindo para 84,2% (IC 95%: 83,4; 85,0) entre quatro e seis meses. Neste estudo os pesquisadores tiveram como limitação a ausência de características clínicas da infecção pelo HIV, como adesão ao tratamento com antirretrovirais e resultados de exames de carga viral e

Linfócito T CD4, o que poderia fornecer o status da infecção por HIV, identificando populações de PVHA com probabilidade de apresentar efetividade mais baixa (FOWOKAN *et al.*, 2023).

Chun *et al.* (2023), em uma revisão sistemática de 28 estudos de resposta de produção de anticorpos da vacina contra a covid-19 em PVHA, relataram altas taxas de soroconversão em PVHA, que estavam em TARV, com cargas virais suprimidas e valores altos de contagem de linfócito T CD4, já as que apresentaram produção diminuída de anticorpos, induzidos pela vacina, geralmente apresentavam maior imunossupressão basal ou doença avançada por HIV. Diante dos resultados encontrados, concluíram que a vacinação é uma ferramenta fundamental para a prevenção de transmissão da covid-19 e diminuição da mortalidade, porém no grupo de PVHA existe a necessidade de adesão ao tratamento do HIV e suas comorbidades para alcançar melhores resultados.

Levando em consideração que em pacientes imunocomprometidos a infecção e a multiplicação viral relatada são mais graves e persistentes, refletindo num maior risco de internamento hospitalar por covid-19 e mortalidade intra-hospitalar, os dados sobre a efetividade das vacinas neste grupo são urgentes e necessários (LEE *et al.*, 2022).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Fizemos um estudo observacional do tipo caso-controle, aninhado em uma coorte de base populacional, para avaliar a efetividade das vacinas disponibilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações para adultos no Brasil. O estudo foi realizado no período de 1º de junho de 2021 a 25 de dezembro de 2021.

Estudo inscrito no CAA sob número 53148621.6.0000.0102 e aprovado pelo parecer nº 5.138.916, do Conselho de Ética e Pesquisa, em 21 de dezembro de 2021.

3.2 PARTICIPANTES

A coorte incluiu residentes em Curitiba, com idade entre 18 e 59 anos, a partir da lista de PVHA elegíveis para vacinação para covid-19, disponibilizada pelo SICLOM.

3.2.1 Casos

Os casos foram indivíduos da coorte com diagnóstico de covid-19 através RT-PCR ou antígeno, no período de 24 de maio a 25 de dezembro de 2021.

3.2.2 Controles

Definimos os controles através de uma amostra aleatória, na proporção de três controles para cada caso, da coorte sem diagnóstico de covid-19, no período definido para os casos.

3.2.3 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão, definimos para casos e controles, não ter Cadastro de Pessoa Física (CPF) identificado e óbito antes do período delimitado para o estudo. Como exames sorológicos podem raramente apresentar reações cruzadas com coronavírus comuns ou outros patógenos e produzir resultados falso-positivos, os resultados de exames obtidos por sorologia foram excluídos do estudo (WHO, 2021).

3.3 CÁLCULO DA AMOSTRA

Para o dimensionamento da amostra foi utilizado o método de Kelsey, Fleiss e Fleiss (KELSEY; WHITTEMORE; EVANS; THOMPSON, 1996) com auxílio do programa OpenEpi (CARSTENSEN; PLUMMER; LAARA; HILLS, 2022). Foi considerado um nível de confiança de 95%, poder de 80%, razão de três controles para um caso, porcentagem hipotética de controles expostos de 85% e razão de chances (RC) de 0,624, resultando em 295 casos e 883 controles.

3.4 FONTE DE DADOS

Utilizamos dados retrospectivos, referentes ao período de primeiro de janeiro de 2021 a 25 de dezembro de 2021, os quais foram acessados e tabulados de abril de 2022 a março de 2023, das fontes apresentadas a seguir.

3.4.1 SICLOM

Para elencarmos a coorte de PVHA no município de Curitiba, foi utilizado o relatório de usuários SUS elegíveis para a vacinação da covid-19, disponível no SICLON. As informações contempladas neste relatório eram: nome da PVHA, nome da mãe, data de nascimento e identificação do número do cadastro de pessoa física (CPF). Esta operação foi repetida para as 7 Unidades Dispensadoras de Medicamentos (Centro de Orientação e Aconselhamento, Centro de Especialidades Santa Felicidade, Centro de Especialidades Salgado Filho, Unidade de Saúde Vila Hauer, Distrito Sanitário Tatuquara, Hospital de Clínicas e Hospital do Trabalhador), e com a união dos relatórios gerados, chegamos ao banco de PVHA elegíveis para a vacinação, com idade entre 18 e 59 anos. Neste sistema também foi realizada a busca individual da dispensação de TARV.

3.4.2 Banco CE

Criado no início da pandemia, quando não existia um sistema nacional para o registro dos casos leves ou moderados da covid-19, o banco CE é uma planilha com os dados de acompanhamento de notificações, do Centro de Epidemiologia da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba. Este banco contempla todas as informações sobre os casos confirmados de

covid-19, que são obtidos do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe do MS e dos relatórios dos laboratórios da rede pública e da saúde suplementar, do município de Curitiba.

3.4.3 Notifica covid-19 PR

O Notifica covid-19 PR é um módulo de notificação da covid-19, implementado pela Secretaria de Saúde do Paraná, para auxiliar a vigilância epidemiológica na identificação e monitoramento dos casos no Estado. Nele são notificados os casos leves de síndrome gripal, suspeito ou confirmado de covid-19, além de todos os testes laboratoriais com resultado positivo ou negativo para a covid-19. Este banco foi utilizado para ampliar a busca de casos de covid-19 em PVHA, que porventura tivessem realizado seus exames fora de Curitiba.

3.4.4 SISCEL

O Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV (SISCEL), do MS, é utilizado para o controle do cadastramento de pacientes, para o gerenciamento do processo analítico e o armazenamento do histórico de realização dos exames de contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral do HIV para as situações previstas no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” e no “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças” (BRASIL, 2018). Através do SISCEL foram obtidas informações da realização de exames de linfócito T CD4 e carga viral.

3.4.5 e-Saúde

O e-Saúde é um sistema informatizado, da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, que contempla o cadastro do usuário, prontuário com atendimentos, dispensação de medicação, registro de vacinas entre outras informações. Através deste sistema obtivemos, através de relacionamento determinístico (número de CPF) C o banco de usuários vacinados em Curitiba, com as informações referente a administração de vacinas e sexo.

3.4.6 SI-PNI online

O Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI online), foi utilizado para buscarmos individualmente, através do número de CPF, as PVHA que não apresentavam registro de doses de vacinas no e-Saúde. A abrangência da busca realizada neste sistema foi a nível nacional.

3.5 VARIÁVEIS

3.5.1 Variável dependente

Como variável dependente qualitativa dicotômica, o desfecho principal foi caso confirmado de covid-19, através de exame de RT-PCR ou antígeno.

Como desfecho secundário foram analisados casos graves de covid-19 definidos como aqueles que internaram ou evoluíram para óbito.

Estas informações foram extraídas do Banco CE e Notifica covid-19 PR.

3.5.2 Variáveis independentes

3.5.2.1 Status vacinal

Como variável independente principal, foi considerado o número de doses válidas, avaliadas de forma isolada (uma, duas ou três).

Para as doses de vacinas aplicadas, utilizamos o banco de vacinados do sistema e-Saúde e consulta individual no SI-PNI online. As informações que retiramos foram: data da aplicação, vacina utilizada e identificação da dose. Para a vacina Janssen a D1 foi considerada também como D2, visto que para esta vacina o esquema básico era de dose única.

O intervalo de tempo que utilizamos para considerar uma dose de vacina como válida, foi 14 dias após a sua administração, independente da vacina e da dose administrada (OMS, 2021b). Para o indivíduo com diagnóstico de covid-19, num período inferior a 14 dias após a aplicação da vacina, consideramos a dose como não válida. PVHA que tiveram covid-19 entre doses foram censuradas no momento do diagnóstico.

3.5.2.2 Variáveis de controle

- Sexo

Para a covariável sexo, as fontes de informações que utilizamos foram o Banco CE e o banco do Notifica covid-19 PR, sendo categorizada em masculino e feminino.

- Idade

Para estabelecermos o cálculo da idade, padronizamos a data de 10 de maio de 2021, que foi a data do início da vacinação para pessoas com comorbidades. Para a análise descritiva, foi considerada a faixa etária de dez em dez anos, no intervalo de 18 a 59 anos.

- Infecção prévia

Para a variável infecção prévia verificamos todos os diagnósticos de covid-19, antes do início da vacinação e caracterizamos a amostra com “sim”, para presença de diagnóstico prévio e “não” para a ausência de diagnóstico prévio. As fontes de informações de infecção prévia que utilizamos foram o banco CE e o banco do Notifica covid-19 PR.

- Status de infecção pelo HIV

A classificação das PVHA, segundo status da infecção, em HIV controlado e não controlado, foi utilizada para permitir de forma indireta a classificação da situação imune dos participantes, uma vez que os resultados de exames de linfócitos T CD4 e carga viral não estavam disponíveis para indivíduos da saúde suplementar, pois estes não realizam seus exames no Sistema Único de Saúde (SUS). Considerando que todas as PVHA retiram a TARV no SUS, e que o uso regular da TARV reflete na supressão da replicação do HIV, levando a um aumento de células de linfócitos T CD4 e células de linfócitos B e ainda melhora a magnitude e longevidade da resposta imune à vacinação (SBIM, 2017), utilizamos a classificação PVHA como HIV controlado, para aqueles que no período 24 de maio a 25 de dezembro de 2021, atendessem os seguintes critérios:

- com um exame de linfócito T CD4 $> 350\text{cel/mm}^3$ e um exame de carga viral indetectável, ou abaixo do limite de detecção, ou < 50 cópias/ml; ou
- com dois exames de carga viral indetectável, ou abaixo do limite de detecção, ou < 50 cópias/ml; ou
- com um único resultado de exame (linfócito T CD4 ou carga viral) atendendo os critérios já descritos e dispensação $\geq 90\%$ da TARV; ou
- sem exames, mas com dispensação de $\geq 90\%$ de TARV.

Foram definidos como HIV não controlado os que apresentavam os seguintes critérios:

- com um exame de linfócito T CD4 $< 350\text{cel/mm}^3$; ou
- com carga viral acima > 50 cópias/ml; ou
- sem exames e com dispensação inferior a 90% de TARV.

3.6 MÉTODOS

3.6.1 Qualificação do Banco de Dados

Para a qualificação do banco (FIGURA 1), do número inicial de 10.140 PVHA elegíveis para a vacinação foram excluídas 17 duplicidades de CPF e sete indivíduos sem identificação de CPF, chegando a uma coorte de 10.116 PVHA.

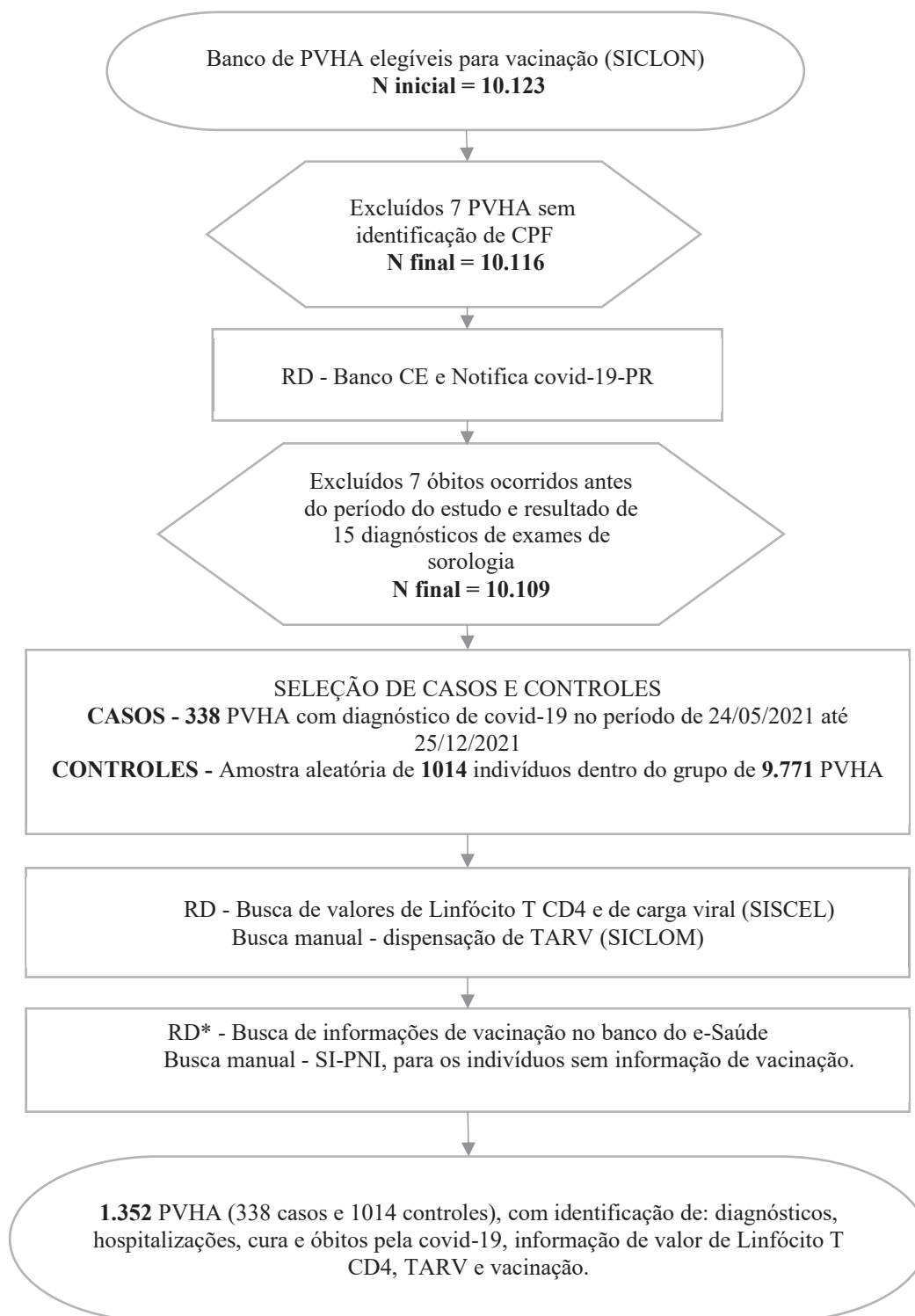
Correlacionamos o banco de PVHA, através do sistema R (versão 4.2.1) utilizando relacionamento determinístico (nome e data de nascimento concatenados), com o banco CE e com o banco do Notifica covid-19 PR. Excluindo os óbitos ocorridos antes do estudo e os diagnósticos de covid-19 realizados através de sorologia, identificamos 1.407 diagnósticos da covid-19 em 10.116 indivíduos, do início da pandemia até a 25 de dezembro de 2021, sendo 338 diagnósticos no período definido para identificação dos casos (24 de maio a 25 de dezembro de 2021) e 1.069 prévios a este período. O início do período de avaliação foi definido contabilizando 20 dias após o início da vacinação para as PVHA no município de Curitiba.

Através de relacionamento determinístico (nome data de nascimento concatenados) do banco de casos e controles com o banco do SISCEL, identificamos 517 valores de linfócito TCD4 e 608 valores de carga viral. No SICLOM, com busca individual, conseguimos a informação de 1094 dispensação de TARV. Definimos o sistema de saúde utilizado considerando que indivíduos com exame no SISCEL eram usuários do SUS e indivíduos em TARV, sem registro de exames no período do estudo, eram assistidos pela Saúde Suplementar.

Utilizamos relacionamento determinístico (número de CPF), com o banco de vacinados do e-Saúde para buscar a informação vacinal dos casos e controles. Para as PVHA sem informação de vacinas, realizamos busca manual dos dados no SI-PNI online.

Após a coleta dos dados, para a realização das análises, as informações de nome e CPF da, foram retiradas do banco.

FIGURA 1- QUALIFICAÇÃO DO BANCO



Fonte: A autora (2023).

Legenda: RD - Relacionamento determinístico, com nome e data de nascimento concatenados; RD* - Relacionamento determinístico pelo número de CPF.

3.6.2 Método estatístico

Realizamos análise descritiva das variáveis independentes e cruzamento das variáveis independentes com as variáveis desfecho bem como obtivemos estimativas brutas de razão de risco (HR - *hazard ratio*). Também, foram obtidas estimativas ajustadas das HR usando modelo de regressão de Cox ponderado para garantir que os controles representassem a coorte de origem. Ajustamos a variável independente principal (doses de vacina validas) controlando pelas variáveis sexo, idade, infecção prévia e status da infecção pelo HIV. Para avaliar o papel do status da infecção pelo HIV, na efetividade, foi realizada análise estratificada para os grupos HIV controlado e não controlado para o desfecho principal. O nível de significância adotado foi de 5% em todas as análises estatísticas. A efetividade foi apresentada em percentual, a partir das HR ajustadas, utilizando a fórmula: $(1-HR) \times 100\%$.

As estimativas foram obtidas usando o pacote Survival do sistema R (versão 4.2.1) (THERNEAU, 2022) (CORE TEAM, 2022).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No perfil da amostra (TABELA 1) temos 76,0% PVHA do sexo masculino, sendo que em ambos os sexos a faixa etária predominante dos casos está entre 28 e 47 anos; 72,8% PVHA estavam vinculados ao SUS e 77,4% PVHA apresentavam status de infecção pelo HIV controlado. Observamos diferença significativa entre casos e controles na variável infecção prévia, sendo que nos controles 9,9% apresentavam pelo menos um diagnóstico prévio de covid-19 e nos casos 4,1%. Entre os participantes 53,7% apresentavam esquemas de duas doses ou reforço com as vacinas válidas de mRNA modificado (Pfizer) e/ou adenovírus recombinante (AstraZeneca e Janssen), 5,5 % apresentavam duas doses da vacina válida de vírus inativado (CoronaVac), sem reforço com outra vacina e 17,5% apresentavam somente uma única dose de vacina válida das diferentes plataformas disponíveis para vacinação. Diferenças significativas também foram observados tanto na proporção de não vacinados quanto na relação de número de doses entre casos e controles. Destaca-se, contudo, que a avaliação do status vacinal foi interrompida para os casos no momento do diagnóstico da covid-19.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE SEXO, FAIXA ETÁRIA, VÍNCULO DE ASSISTÊNCIA, CONTROLE DO HIV, INFECÇÃO PRÉVIA POR COVID-19 E ESQUEMA VACINAL, EM PVHA RESIDENTES EM CURITIBA, NO PERÍODO DE 24 DE MAIO A 25 DE DEZEMBRO DE 2021.

	Casos (338)		Controle (1014)		p-valor
	n	%	n	%	
Sexo					0,1141
feminino	92	27,2	233	23,0	
masculino	246	72,8	781	77,0	
Faixa etária					0,2455
18 a 27 anos	60	17,8	153	15,1	
28 a 37 anos	105	31,1	317	31,3	
38 a 47 anos	98	29,0	276	27,2	
48 a 57 anos	69	20,4	228	22,5	
58 a 59 anos	6	1,8	40	3,9	
Vínculo					0,8048
Sistema Único de Saúde	248	73,4	737	72,7	
saúde suplementar	90	26,6	277	27,3	
HIV Controlado					0,8219
não	78	23,1	228	22,5	
sim	260	76,9	786	77,5	
Infecção prévia					0,0035
sem infecção	322	95,3	911	89,8	
uma infecção	14	4,1	100	9,9	
duas infecções	2	0,6	3	0,3	
Esquemas vacinais válidos*					<0,0001
sem vacina	155	45,9	81	8,0	
uma dose	154	45,6	60	5,9	
duas doses VC	5	1,5	69	6,8	
duas doses OV	20	5,9	432	42,6	
duas doses VC + R**	0	0,0	12	1,2	
duas doses OV + R***	4	1,2	258	25,4	
duas doses + R†	0	0,0	102	10,1	

Fonte: A autora (2023).

Legenda: VC - Vacina CoronaVac; OV - outras vacinas (AstraZeneca, Pfizer e Janssen); *esquemas vacinais computados após 14 dias da dose aplicada; R**- reforço com vacina Pfizer; R*** - reforço com vacinas Pfizer e Janssen; R†-duas doses e reforço com qualquer vacina exceto esquemas VC+R** e OV+R***; uma dose: com vacinas CoronaVac, AstraZeneca e Pfizer.

4.2 EFETIVIDADE DA VACINA

Ao compararmos as estimativas da efetividade ajustada (sexo, idade, infecção prévia e status do HIV) de duas doses e duas doses com reforço, para a prevenção da covid-19 (TABELA 2), com as estimativas brutas da efetividade verificamos que não há diferença estatística entre os valores encontrados. Já a estimativa da efetividade ajustada (sexo, idade, infecção prévia) da vacina da covid-19, estratificada por status de controle do HIV (GRÁFICO 1), apresentou melhores resultados dentro da categoria HIV controlado.

Com a ausência de casos com desfecho covid-19 grave, em vacinados com duas doses e duas doses com reforço, o que aponta uma efetividade bruta pontual de 100%, não foi possível calcularmos os intervalos de confiança destes esquemas vacinais (TABELA 2), o que se repete para a análise estratificada de duas doses com reforço para o grupo HIV não controlado (GRÁFICO 1).

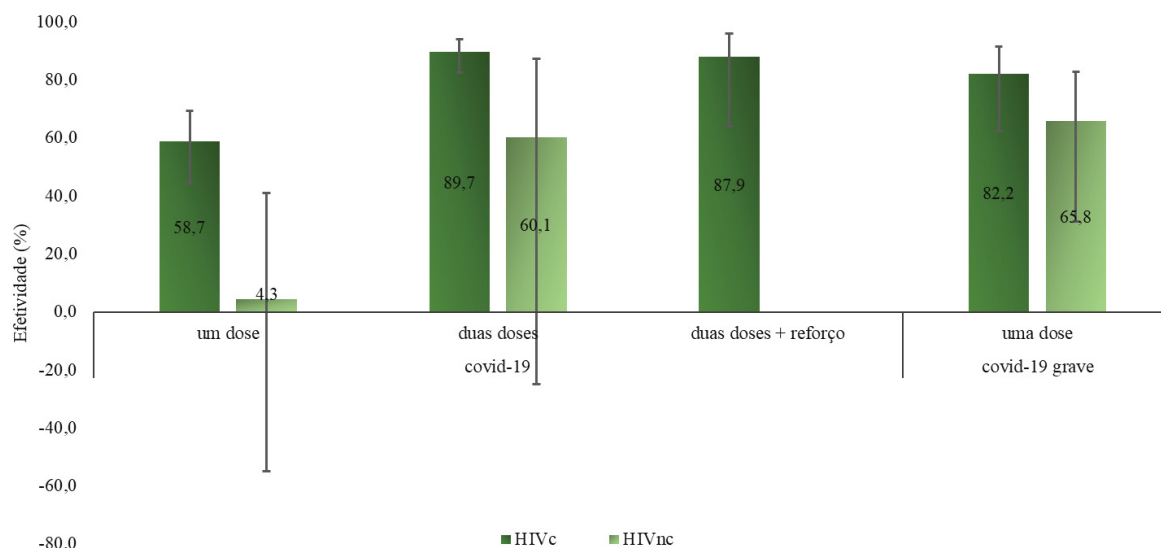
TABELA 2 – EFETIVIDADE DA VACINA PARA COVID-19 E COVID-19 GRAVE, SEGUNDO ESQUEMA DE VACINAÇÃO

Desfecho	Esquema	EVb (%)	IC 95%	EVa (%)	IC (95%)
covid-19					
	Uma dose	46,4	(31,7 - 57,9)	50,0	(34,9 - 61,6)
	Duas doses	83,8	(74,3 - 89,8)	85,4	(76,2 - 91,0)
	Duas doses + reforço	81,1	(46,2 - 93,4)	83,1	(51,1 - 94,2)
covid-19 grave					
	Uma dose	72,3	(54 - 83,3)	78,6	(62,7 - 87,8)

Fonte: A autora (2023)

Legenda: EVb - efetividade a partir das HR bruta; EVa - efetividade a partir da HR ajustada por sexo, idade, covid-19 prévia e status de infecção do HIV; IC - Intervalo de confiança.

GRÁFICO 1 - EFETIVIDADE DA VACINA COVID-19, AJUSTADA POR SEXO, IDADE E COVID-19 PRÉVIA, ESTRATIFICADA POR HIV CONTROLADO (HIVc) E HIV NÃO CONTROLADO (HIVnc) COMPARADO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA

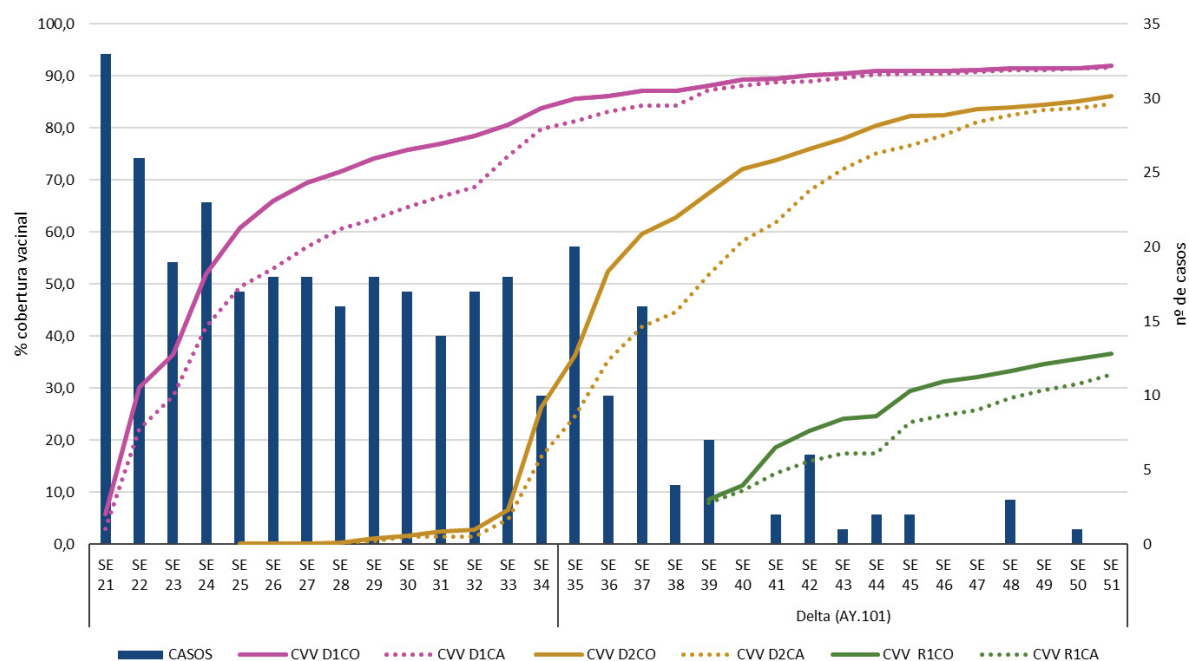


Fonte: A autora, (2023).

4.3 ADESÃO VACINAL

Ao analisarmos a adesão vacinal de doses válidas nos participantes do estudo, obtivemos uma cobertura de 92,5% para primeira dose, 86,4%, para a segunda dose e 36,0% para primeira dose de reforço ao final do período. No GRÁFICO 2, apresentamos a evolução da cobertura vacinal das doses válidas em casos e controles, por semana epidemiológica (SE), comparando com a projeção da ocorrência dos casos de covid-19 e predomínio de variantes circulantes no estado do Paraná (FIOCRUZ, 2022). A partir da SE 38, com uma cobertura de 58,6% da segunda dose, observa-se o início do declínio de casos de covid-19, que se estende até a SE 51, período de predomínio da variante Delta (AY.101).

GRÁFICO 2 - COBERTURA VACINAL DAS DOSES VÁLIDAS, DE CASOS E CONTROLES, COMPARADA AO NÚMERO DE CASOS DE COVID-19 EM PVHA RESIDENTES EM CURITIBA E VARIANTES PREDOMINANTES DO SARS-COV-2 NO ESTADO DO PARANÁ, POR SEMANA EPIDEMIOLÓGICA DE 2021.



Fonte: A autora (2023).

Legenda: CVV – cobertura vacinal de dose válida, D1- dose 1; D2 - dose 2; R1 - Reforço 1; CA - caso; CO- controle.

5 DISCUSSÃO

A vacinação com duas doses ou duas doses e um reforço foi efetiva para a covid-19 em PVHA, com status HIV controlado e não controlado, bem como para prevenção de casos graves, num contexto em que a variante Delta (AY.101) foi predominante no estado do Paraná e as coberturas vacinais de uma e duas doses superiores a 80,0%.

Metodologicamente, comprovar a efetividade das vacinas para a covid-19 é um desafio, pois envolve múltiplas questões que foram evoluindo no decorrer da pandemia. Dentre elas a logística de produção e disponibilização das vacinas; a dinâmica de cobertura vacinal, a alteração dos esquemas de vacinação; com implementação de esquemas heterólogos; dificuldades com os sistemas do Ministério da Saúde, que tiveram perdas de registros, resultado de ataques de hackers e o surgimento de novas variantes do vírus.

No presente estudo consideramos como possível viés a não identificação de resultados de exames, ou pela falta de notificação (perda de dados, não notificação de laboratórios) ou pelo diagnóstico fora do município de Curitiba. Como forma de minimizar este viés, ampliamos a busca de exames no nível estadual incluindo no estudo os resultados de exames de covid-19 do banco Notifica covid-19 PR.

A identificação das PVHA como HIV controlado, para os pacientes da rede suplementar de saúde, somente pela dispensação do TARV, sem poder comprovar a adesão efetiva ao tratamento, assim como a falta de acesso aos resultados de exames de carga viral e linfócito TCD4, também pode gerar viés.

O estudo apontou uma boa efetividade das vacinas contra a covid-19 e covid-19 grave, tanto para esquema completo de duas doses como para esquema com reforço para PVHA, demonstrando que a efetividade ajustada se aproxima da bruta e indicando que a resposta da efetividade em geral foi melhor quando a PVHA apresentava controle do HIV. Como efeitos adicionais, não mensurados neste estudo, mas que influenciam na efetividade das vacinas, temos a restrição de circulação das pessoas e a utilização de máscaras pela população.

Para o desfecho covid-19, o estudo indica uma efetividade ajustada para duas doses da vacina em PVHA similar ao esquema de duas doses dos estudos de Fowokan. *et al.* (2023), realizado com PVHA no Canadá, com esquema heterólogo de vacinação [89,3% (IC 95%: 72,2; 95,9)] e um valor menor que os estudos da FIOCRUZ (2021), realizado com pessoas maiores de 60 anos no Brasil, com a vacina ChadOx1 [93,85% (IC 95%: 92,0; 95,4)]; e que o estudo de Hass *et al.* (2021), de população maior de 16 anos de Israel, com a vacina BNT162b2 [97,0% (IC 95%: 96,0; 97,3)]. Quando comparada ao estudo de Jara *et al.* (2021), realizado no Chile,

com a vacina CoronaVac, [65,9% (IC 95%: 65,2; 66,6)] a efetividade foi mais elevada. Contudo no nosso estudo somente 5,5 % receberam esquema vacinal de duas doses com CoronaVac, o que pode justificar uma efetividade das vacinas mais próxima das vacinas ChadOx1 e BNT162b2, uma vez que estas foram as mais aplicadas nas PVHA. O estudo de Lapointe *et al.* (2023) demonstrou que uma terceira dose em PVHA aumenta a resposta humoral, o que pode contribuir para a manutenção da efetividade como foi demonstrado na efetividade ajustada para duas doses com reforço do presente estudo.

Quanto ao desfecho covid-19 grave, estudo de coorte realizado no Reino Unido apresentou efetividade para internamentos por covid-19, de 59 % (IC 95%: -296; 96,0) para uma dose com ChadOx1 e 77 % (IC 95%: 65,0; 94,0) com uma dose da BNT162b2 (VASILEIOU *et al.*, 2021), demonstrando que para o nosso estudo a efetividade foi semelhante aos resultados observados para a vacina BNT162b2.

Pessoas com carga virais de HIV altas, podem levar a uma meia vida encurtada das vacinas para a covid-19, sendo uma das razões para que as PVHA exijam vacinação repetida (OYELADE; RAYA; LATIEF, 2022). No nosso estudo quando a efetividade ajustada foi estratificada para HIV controlado e não controlado, esta foi maior no grupo com HIV controlado para todas as doses analisadas, tanto para o desfecho covid-19 como para covid-19 grave.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O surgimento da VOC Ômicron, em 26 de novembro de 2021, uma variante com elevado número de mutações, incluindo de 26-32 mutações na proteína Spike, algumas associadas a maior transmissibilidade e escape vacinal (OPAS, 2022) fez o panorama da pandemia modificar rapidamente. Em março de 2022, o número de pessoas afetadas aumentou em 79%, quando comparado aos dados de dezembro, chegando a 485 milhões, com cerca de 6,1 milhões óbitos em todo mundo, já no Brasil tivemos um aumento de 35% dos casos, chegando a 29,8 milhões de casos e 659,50 mil óbitos (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022). Como consequência da VOC Ômicron tivemos um recrudescimento da pandemia, sendo necessário estabelecer a continuidade do estudo para estimar a efetividade das vacinas nas PVHA, frente a nova variante.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe Nº 1/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**. Informe a respeito da terceira atualização do Guia 42/2020, que dispõe sobre os requisitos para submissão de solicitações de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas contra Covid-19. Brasília, 09 jan. 2021a. Disponível em: Acesso em: 29 jul. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa concede primeiro registro definitivo para vacina contra a Covid-19 nas Américas**, Brasília, 23 jan. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/02/anvisa-concede-primeiro-registro-definitivo-para-vacina-contr-a-covid-19-nas-americas>. Acesso em: 14 out. 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **COVID-19 Bulas: saiba mais sobre as vacinas autorizadas para uso emergencial**, Brasília, 26 de mar. 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial>. Acesso em: 29 jul. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova registro definitivo da vacina Covid-19 da Janssen**, Brasília, 05 de abr. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-definitivo-da-vacina-covid-19-da-janssen>. Acesso em: 15 out. 2022.

BARDA, N. *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. **The Lancet**, v. 398, n. 10316, p. 2093–2100, dez. 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2). Acesso em: 15 mai. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 174 p. 33-34, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/manuais/manual_centro_referencia_imunobiologicos-1.pdf/view. Acesso em: 30 out. 2022.

BRASIL . Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: ministério da Saúde, 412 p., 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view. Acesso em: 12 set. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 454, de 20 de março de 2020. Declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (covid-19). **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 mar. 2020a. Edição: 55-F. Seção 1, p.1. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/prt454-20-ms.htm. Acesso em: 03 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sobre a doença. **O que é COVID-19**, Brasília, s.d, 2020b. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Organiza%C3%A7%C3%A3o,dos%20quais%20aproximadamente%205%25%20podem>. Acesso em: 02 de jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19**. 9. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 17 jul. 2021a. p.18-25. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19/view>. Acesso em: 27 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa Nº 3/2021- DCCI/SVS/MS**. Dispõe sobre a vacinação de COVID-19 em pessoas vivendo com HIV. Brasília, 26 jan. 2021b Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-32021-dccisvms> . Acesso em: 31 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Nº 282/2021 - CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Dispõe sobre a atualização das recomendações da vacinação contra a covid-19 em Pessoas vivendo com HIV. Brasília, 29 mar. 2021c. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-tecnica-no-2822021-cgpnideidtsvms>. Acesso em: 31 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Nº 43/2021 -SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Dispõe sobre administração de Dose Adicional e de Dose de Reforço de vacinas contra a Covid-19 - Retificação da NOTA TÉCNICA Nº 27/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. Brasília, 20 set. 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-43-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view>. Acesso em: 18 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Nº 1217/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Dispõem sobre a apresentação do plano nacional de expansão da testagem para covid-19 e orientações acerca dos dois tipos de teste rápido de antígeno para detecção do SARS-CoV-2 distribuídos pelo Ministério da Saúde. Brasília, 05 out. 2021e. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2021/sei_ms-0023072995-nota-tecnica_plano-de-expansao-da-testagem.pdf/view. Acesso em 11 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Nº 59/2021 -SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Dispõe sobre administração de dose de reforço de vacinas contra a Covid-19 em pessoas com mais de 18 anos. Brasília, 23 nov. 2021f. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-592021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view>. Acesso em: 18 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Nº 65/2021 -SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Antecipação do intervalo para dose de reforço de vacinas contra a COVID-19 em pessoas com mais de 18 anos e imunossuprimidos. Brasília, 20 dez. 2021g. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/sei_ms-0024429242-nota-tecnica-65-antecipacao-da-dose-de-reforco.pdf/view. Acesso em: 18 out. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. 2. ed. **Plano nacional de operacionalização da Vacinação contra a Covid-19**, Brasília: Ministério da Saúde, set. 2022a, p.16,21-22. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf. Acesso: 10. out.2022.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Prévia da População dos Municípios com base nos dados do Censo Demográfico 2022 coletados até 25/12/2022, 28 dez. 2022b. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=35938&t=resultados>. Acesso em 15 jan. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids**, Brasília, dez. 2022c, p.41-67. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids>. Acesso em 15 jan. 2023.

BASOULIS, Dimitris; MASTROGIANNI, Elpida; VOUTSINAS, Pantazis-Michail; PSICHOGIOU, Mina. HIV and COVID-19 Co-Infection: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Treatment. **Viruses**, v. 15, n. 2, p. 577, 20 fev. 2023. DOI:[10.3390/v15020577](https://doi.org/10.3390/v15020577). Acesso em: 08 set. 2023.

CARSTENSEN B.; PLUMMER M.; LAARA E., HILLS M. **Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology. R package version 2.47.1**. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=Epi>. Acesso em: 9 out. 2022.

CHADE, J. Putin anuncia que Rússia registrou 1ª vacina contra coronavírus. **VIVA BEM UOL**, São Paulo, 11 ago. 2020. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/08/11/putin-diz-que-russia-registrou-1-vacina-contr-o-coronavirus.htm>. Acesso em: 25 de jul. 2021.

CHUN, H. M; MILLIGAN, K.; AGYEMANG, E.; FORD, N.; RANGARAJ, A.; DESAI, S.; WILDER-SMITH, A.; VITORIA, M.; ZULU, I. A Systematic Review of COVID-19 Vaccine Antibody Responses in People With HIV. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 11, p. ofac579, 2 nov. 2022. DOI:[10.1093/ofid/ofac579](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac579). Acesso em: 08 set. 2023.

CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria 2022. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 5 out. 2022.

CURITIBA. Secretaria Municipal da Saúde. **Boletim Epidemiológico n.º 1**, Curitiba, jun. de 2020. Disponível em: <http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/images/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20n.01%20200525.pdf>. Acesso em: 30 dez. 2020.

CURITIBA. Secretaria Municipal da Saúde. **PAINEL COVID-19 CURITIBA**, Curitiba, 29 mar. 2022. Disponível em: <https://coronavirus.curitiba.pr.gov.br/painelcovid/>. Acesso em: 05 jan. 2022.

DEAN A.G.; SULLIVAN K.M, SOE M.M. OpenEpi: **Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health**, Versão. www.OpenEpi.com, atualizado 06/04/2013. Acesso em: 14 nov. 2022.

DEL AMO, J.; POLO, R.; MORENO, S.; DÍAZ, A.; MARTÍNEZ, E.; ARRIBAS, J. R.; JARRÍN, I.; HERNÁN, M. A. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 7, p. 536–541, 6 out. 2020. DOI:10.7326/M20-3689. Acesso em: 08 set. 2023.

FIOCRUZ. Nota técnica: **Análise de efetividade da vacinação da Covid-19 no Brasil para casos de hospitalização ou óbito**, Rio de Janeiro, 09 de julho 2021. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/nt_efetividade_vacinas.pdf. Acesso em: 31 jul. 2021.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Rede Genômica Fiocruz Dashboard. **Variantes de Preocupação (VOCs) e de interesse (VOIs)**, Rio de Janeiro, s.d. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>. Acesso em: 10 set. 2022.

FOWOKAN, A. *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines in people living with HIV in British Columbia and comparisons with a matched HIV-negative cohort: a test-negative design. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 127, p. 162–170, fev. 2023. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.11.035. Acesso em: 22 de jul. 2023.

HASS, E.J, *et al.* Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. **The Lancet**, v. 397, n. 10287, p. 1819–1829, 5 mai. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Acesso em: 02 ago. 2021.

HARUN, H.N. IMR Created Reagent to Handle 2019-nCoV Outbreak Ahead of the WHO New Straits Times, Kuala Lumpur, 9 fev. 2020. Disponível em: <https://www.nst.com.my/news/nation/2020/02/563977/imr-created-reagent-handle-2019-ncov-outbreak-ahead-who>. Acesso em: 25 de jul. 2021.

INSTITUTO BUTANTAN. **Vacina Covid - Bula Profissional**. Disponível em: https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/2021.07.30%20-%20Bula%20profissional.pdf. Acesso em: 31 jul. 2021.

ISRAEL. Public Health Services. Division of Epidemiology. **COVID-19 Weekly Data**, 26 de jul. 2021. Disponível em: https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_ve-data-25072021.pdf. Acesso em: 07 ago. 2021.

JANSSEN. **Quais são os riscos da vacina da Janssen contra a COVID-19?** 27 jul. 2021. Disponível em: https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/vacina_covid-19_recombinante_pub_vps.pdf e para pacientes. Acesso em: 30 jul. 2021.

JARA, A. *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **The new England Journal of Medicine**, Massachusetts, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715. Acesso em: 01 ago. 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Coronavirus Resource Center. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)**, Baltimore, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 5 jan. 2022.

JANSSEN. **Quais são os riscos da vacina da Janssen contra a COVID-19?** 27 jul. 2021. Disponível em: https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/vacina_covid-19_recombinante_pub_vps.pdf e para pacientes. Acesso em: 30 jul. 2021.

JARA, A. *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **The new England Journal of Medicine**, Massachusetts, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715. Acesso em: 01 ago. 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Coronavirus Resource Center. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)**, Baltimore, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 5 jan. 2022.

KAHN, R. *et al.* The effectiveness of COVID-19 vaccines in Latin America, 2021: a multicenter regional case–control study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 20, p. 100474, abr. 2023. DOI:10.1016/j.lana.2023.100474. Acesso em 13 ago. 2023.

KASHTÉ, S. *et al.* COVID-19 Vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. **Human Cell**, v 34, p. 711–733, mar. 2021. DOI:10.1007/s13577-021-00512-4. Acesso em: 27 jul. 2021.

KELSEY J.L., WHITTEMORE A.S., EVANS A.S., THOMPSON W.D. *Methods in Observational Epi-demiology*. Oxford University Press;1996.

LAPOINTE H.R. *et al.* People With Human Immunodeficiency Virus Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy Show Typical Antibody Durability After Dual Coronavirus Disease 2019 Vaccination and Strong Third Dose Responses. *Journal of Infectious Diseases*, 227(7):838-849, 12 abr. 2023. DOI:10.1093/infdis/jiac22. Acesso em: 27 mai. 2023.

LEE, B *et al.* Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 376, p. e068632, 2 mar. 2022. DOI: 10.1136/bmj-2021-068632. Acesso em: 18 nov.2022

LIMA, C. M. A. O. Informações sobre o novo coronavírus (covid-19). **Radiol Bras**, São Paulo, v. 53, n. 2, pág. V-VI, abril de 2020. DOI:10.1590/0100-3984.2020.53.2e1. Acesso em: 07 jan. 2021.

LIMA, E. J.; ALMEIDA, A. M; KFOURI, R. A. Vaccines for COVID-19 - state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. suppl 1, p. 13–19, fev. 2021. DOI:10.1590/1806-9304202100s100002. Acesso em: 15 out. 2022.

MAGNO, L. *et al.* Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para covid-19 no Brasil. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3355–3364, set. 2020. DOI:10.1590/1413-81232020259.17812020. Acesso em: 03 jan. 2021.

MIRZAEI, H. *et al.* COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. **AIDS Behav**, 30 jul. 2020; v 25, p. 85–92 2021. DOI: 10.1007/s10461-020-02983-2. Acesso em: 29 ago.2021.

OLIVEIRA, M. A. L. *et al.* Teste diagnóstico para o SARS-CoV-2: uma reflexão crítica. **Química Nova**, 2022. DOI: 10.21577/0100-4042.20170895. Acesso em: 14 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Histórico da pandemia de COVID-19**, 30 jan. 2020. Seção: Banco de notícias. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 31 dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Fortalecendo a vigilância para a Variante de Preocupação (VOC) Ômicron (B.1.1.529): Informe técnico e ações prioritárias para estados-membros**, 21 jan. 2022. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states). Acesso em: 20 dez. 2022.

OYELADE, T.; RAYA, R. P.; LATIEF, K. HIV infection and the implication for COVID-19 vaccination. **Public Health Challenges**, v. 1, n. 3, set. 2022. DOI: 10.1002/puh2.14. Acesso em: 18 nov. 2022.

PATEL, R. H.; ACHARYA, A.; MOHAN, M.; BYRAREDDY, S. N. COVID-19 and AIDS: Outcomes from the coexistence of two global pandemics and the importance of chronic antiretroviral therapy. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 641–643, fev. 2021. DOI:10.1002/jmv.26416. Acesso em: 09 set. 2023.

PFIZER. COMIRNATY™ (VACINA COVID-19) - **Bula para Profissionais de Saúde**. São Paulo, s.d., 2021. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Comirnaty_Profissional_de_Saude_13.pdf. Acesso em: 30 de jul. 2021.

RAI, P. *et al.* Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 2, p. 441–455, jan. 2021. DOI:10.1007/s00253-020-11061-5. Acesso em: 10 de ago. 2021

SCHRÖDER, I. COVID-19: A Risk Assessment Perspective. **ACS Chem. Health Saf**, V 27 p.160-169, mai. 2020. DOI: 10.1021/acs.chas.0c00035. Acesso em: 1 jan. 2021.

SCHUELER, P. Vacinas, segurança e eficácia em prol da população. **Fundação Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 16 jun. 2021. Disponível em:

<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/vacinas-seguranca-e-eficacia-em-prol-da-populacao>. Acesso em: 29 jul. 2021.

SPINELLI, M. A.; JONES, B. L. H.; GANDHI, M. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 19, n. 5, p. 425–432, out. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11904-022-00618-w>. Acesso em: 08 set. 2023.

SBIM. Sociedade Brasileira de Imunizações. **HIV/AIDS Guia de Imunizações SBIm/SBI**, São Paulo, 2017, p 6. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-hiv-sbim-sbi-2016-2017-160915b-bx.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2022.

TAL, A. Sistema de saúde de Israel aguarda decisão do governo para aplicação de 3ª dose, **CNN BRASIL**, 30 jul. 2021. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/07/29/sistema-de-saude-de-israel-aguarda-decisao-do-governo-para-aplicacao-de-3-dose>. Acesso em: 08 ago. 2021.

THERNEAU, T. (2022). A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.4-0, Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. Acesso em: 29 ago. 2023.

VASILEIOU, E. *et al.* Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. **Lancet**, 01 mai. 2021; v 397, p 1646-57. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2). Acesso em: 08 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). COVID-19 vaccines - **Emergency use listing**, 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul>. Acesso em: 25 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness**, 17 mar. 2021b. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1. Acesso em: 08 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **COVID-19 vaccine tracker and landscape**, 08 nov.2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 10 nov. 2022.

YANG, Z.R *et al.* Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose–response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 4, p. e236–e246, abr. 2023. DOI: [10.1016/S2666-5247\(22\)00390-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00390-1). Acesso em: 08 jun. 2023.

YIN, J. *et al.* Immunogenicity and efficacy of COVID-19 vaccines in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 124, p. 212–223, nov. 2022. DOI: [10.1016/j.ijid.2022.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.005). Acesso em: 17 nov. 2022.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 172, p. 112752, 2021. DOI:[10.1016/j.bios.2020.112752](https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752). Acesso em: 08 nov. 2022.

YU, H.Q. *et al.* “Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients.” **The European respiratory journal** vol. 56,2 2001526. 27 ago. 2020, DOI:[10.1183/13993003.01526-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2020). Acesso em: 15 nov. 2022.