Sob que condições a vacinação conteria a pandemia no Brasil?

Ação Covid-19

Março de 2021

Ficha Técnica

Produção do documento:

Ação Covid-19 (https://acaocovid19.org/)

Elaboração e redação:

Pamela M. Chiroque-Solano (UFRJ / Ação Covid-19)

José Paulo Guedes Pinto (UFABC / Ação Covid-19)

Patrícia Magalhães (Universidade de Bristol UK / Ação Covid-19)

Beatriz de Faria Carniel (Ação Covid-19)

Este documento deverá ser citado como:

AÇÃO COVID-19. *Sob que condições a vacinação pode controlar a pandemia no Brasil?* São Paulo: Ação Covid-19, 2021.

Resumo

No cenário atual da pandemia de Covid-19 no Brasil, as vacinas tem um grande potencial no controle da transmissão do coronavírus em conjunção com as medidas de prevenção (como o uso de máscaras, o isolamento e distanciamento social). No entanto, a grande maioria dos estados enfrenta dificuldades com o aumento no número de casos e a escassez de vacinas, apontando a necessidade de focar os esforços de distribuição dos imunizantes a locais em situações mais urgentes. Neste estudo, desenvolvemos um método para avaliar a proporção aproximada da população que deverá ser vacinada a fim de controlar o avanço da Covid-19 nos diferentes estados brasileiros ao longo do tempo. Para isso, calculamos o número de reprodução básico, R0 e realizamos dois exercícios utilizando a vacina CoronaVac. No primeiro exercício, investigamos a necessidade dos estados no cenário hipotético em que a vacinação já estivesse em curso no país desde Dezembro de 2020, Janeiro ou Fevereiro de 2021. Mostramos que, em Dezembro de 2020, nenhum estado necessitaria de uma cobertura vacinal maior que 50% para iniciar a tendência de diminuição de casos. Porém, já em Janeiro de 2021, estados como o Amazonas e Rondônia passaram a exigir próximo de 100% de vacinados, apontando a piora do quadro geral do Brasil. Em fevereiro, apesar da queda no número de casos em alguns estados, as coberturas vacinais mínimas para frear o coronavírus ainda se mantiveram acima de Dezembro, com destaque para o Rio Grande do Sul que deveria vacinar aproximadamente 62,5% de sua população. No exercício 2, a fim de complementar o entendimento da necessidade de recebimento diferenciado de vacinas por estado, calculamos quantas pessoas faltariam imunizar para controlar a pandemia, utilizando o método desenvolvido e os dados de vacinação por estado entre 22 de fevereiro e 22 de março. Notadamente, identificamos Tocantins como o caso mais extremo, cumprindo apenas 2,16% de seu objetivo de cobertura vacinal, enquanto São Paulo atingiu 5,62%. Por fim, a simplicidade da metodologia permite o desenvolvimento de ferramentas para uso em políticas públicas, com a finalidade de distribuir eficientemente as vacinas para os estados mais afetados conforme cada período da pandemia e, assim, caminhar em direção ao controle da transmissão do coronavírus.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde declarou o surto de COVID-19, doença causada pelo vírus Sars-CoV-2, uma pandemia em março de 2020 (Cucinotta e Vanelli, 2020). Após um ano de tentativas de controle da doença, em março de 2021, o vírus já causou a morte de mais de 2,7 milhões de pessoas, e infectou mais de 113 milhões (Ritchie et al, 2021).

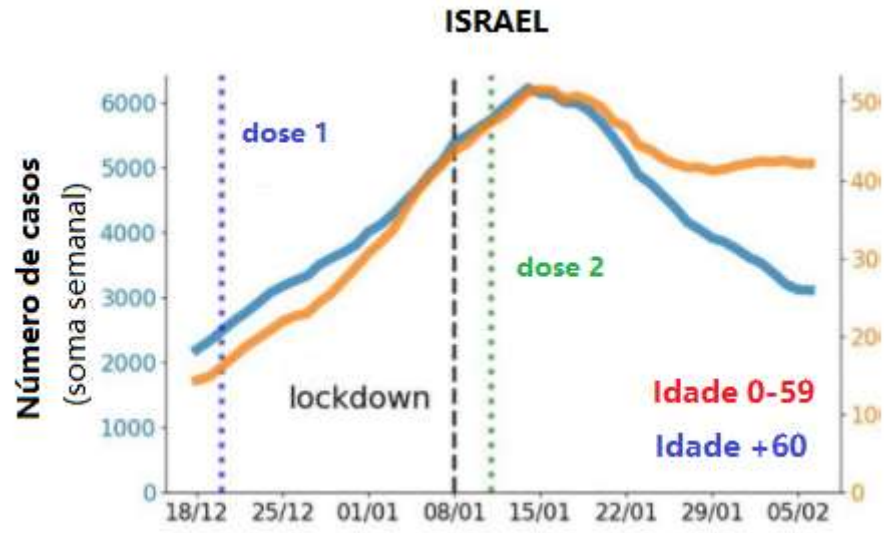
Em novembro de 2020, as vacinas contra o coronavírus – a principal "ferramenta" para conter a pandemia – receberam aprovação de emergência e começaram a ser produzidas e distribuídas mundialmente. Em seguida, em dezembro do mesmo ano, a vacinação de grupos prioritários foi iniciada em países que previamente asseguraram a compra de doses, muitas vezes garantindo mais doses por cidadão que o necessário, como o Reino Unido, o Canadá, os Estados Unidos e a União Européia (So e Woo, 2020). Um fato que mostra a relevância da diplomacia, poder econômico e gerenciamento dos governos para assegurar tais contratos de compras.

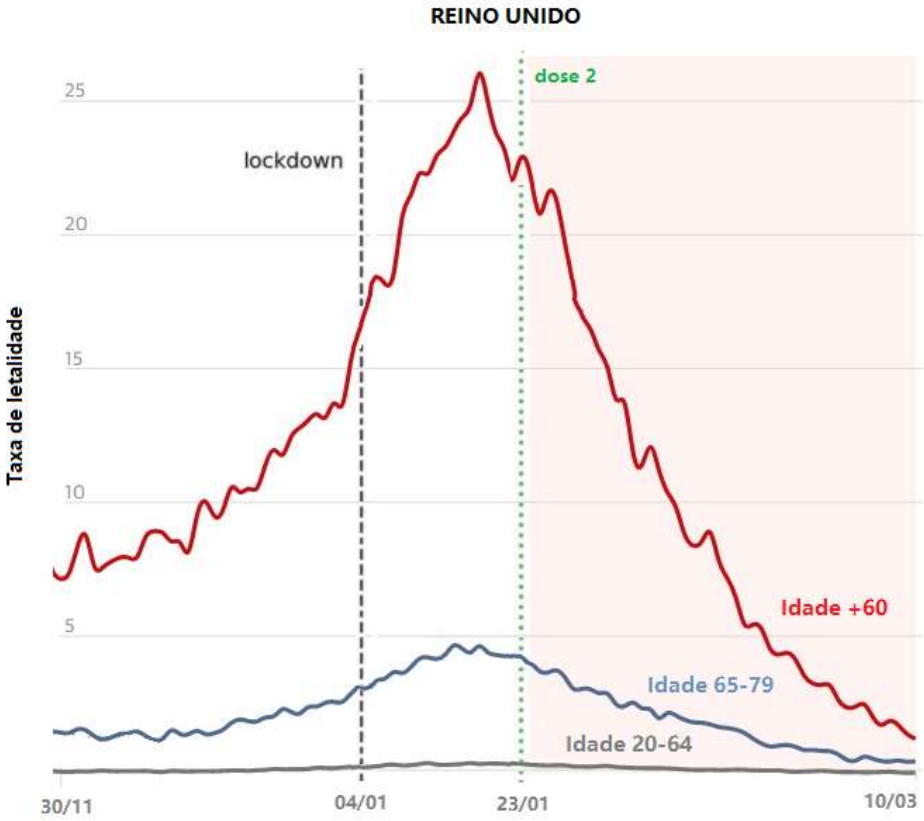
Por outro lado, na América do Sul, o Chile foi o único país que obteve sucesso com a rápida vacinação em massa (Farzan, 2021). No Brasil, a vacinação dos grupos prioritários iniciou-se no dia 19 de janeiro de 2021 e, após 2 meses de campanhas, apenas 1,85% da população recebeu as duas doses do imunizante (Painel COVID-19 no Brasil, 2021), em um cenário de escassez de vacinas.

A importância destas para o controle da pandemia se intensifica quando o consenso científico aponta para a impossibilidade de atingir a imunidade de rebanho para o coronavírus (Aschwanden, 2020; Randolph e Barreiro, 2020; Pinto et al., 2020). Esse tipo de imunidade é potencialmente adquirida quando uma média de 70% da população foi infectada pelo vírus, tornando-se imune e impedindo sua circulação. Porém, estudos demonstraram que a reinfecção pelo coronavírus é possível, tanto devido à diminuição da quantidade de anticorpos com o tempo (Kim et al., 2021), quanto por conta do surgimento de variantes que se esquivam da resposta imune previamente adquirida (To et al., 2020; Tillett et al., 2020). Portanto, a possibilidade de esperar a imunidade de rebanho para restaurar "a normalidade" resultaria em cenários de extrema fatalidade.

Notadamente, as vacinas para a COVID-19 trazem benefícios que superam em muito os potenciais efeitos colaterais leves ou inconvenientes a que podem estar associadas (Voysey et al., 2021; Polack et al., 2020). Além da possibilidade de completa imunização contra o vírus, em média 15 dias após a inoculação da segunda dose, os vacinados não têm apresentado complicações graves caso sejam infectados, aliviando a sobrecarga e o colapso do sistema de saúde público e privado.

Recentemente, resultados iniciais de estudos sobre o efeito da vacinação contra Covid-19 indicaram que, em Israel, os grupos vacinados (com mais de 60 anos) apresentaram queda de 41% no número de casos, enquanto os grupos jovens não vacinados apresentaram queda de 18% (Figura 1, Rossman et al., 2021). De forma similar, a mesma tendência foi observada no Reino Unido (Figura 2). O primeiro grupo prioritário a ser vacinado (mais de 80 anos) apresentou queda de 94% na letalidade da Covid-19, maior que o grupo de 65-79 anos (-88%) e 20-64 (-87%) (Figura 2, Leach et al., 2021).





Adicionalmente, é importante ressaltar que os casos de Israel e do Reino Unido não só evidenciam a importância da vacinação no controle da transmissão do coronavírus, como também da implementação concomitante de medidas de contenção do vírus e de higiene, como o lockdown, o uso de máscaras e o distanciamento social. O uso simultâneo de diferentes medidas é essencial para evitar o contágio de pessoas que foram vacinadas com apenas uma dose, além de grupos ainda não vacinados, levando em consideração que, no momento, a fabricação mundial de vacinas está sobrecarregada e diversos locais estão em situação de emergência. Além disso, ao não serem implantadas medidas de restrição dos contatos sociais, as chances de mutação do vírus aumentam, o que potencialmente pode ter impactos na eficácia das vacinas (Wang, P., Nair, M.S., Liu, L. et al, 2021).

Lamentavelmente, esclarecer o efeito da vacinação em ambientes complexos e heterogêneos passando por constantes mudanças, assim como tantas outras questões associadas ao coronavírus, não é uma tarefa trivial. Porém, considerando a escassez de vacinas no Brasil e sua importância para o controle da Covid-19, é essencial que existam métodos preditivos da evolução no número de casos com o advento das vacinas a fim de permitir um melhor gerenciamento da pandemia, no sentido de potencialmente auxiliar a distribuição dos poucos recursos disponíveis para as regiões brasileiras com a maior necessidade.

Para este fim, desenvolvemos um método para o cálculo aproximado da proporção populacional que deverá ser imunizada a fim de controlar o avanço da Covid-19 em cada estado brasileiro no cenário hipotético do início das vacinações em Dezembro de 2020, Janeiro e Fevereiro de 2021. Adicionalmente, a evolução da pandemia foi analisada nos diferentes estados e as suas metas de vacinação foram avaliadas para o mês de Março de 2021.

Metodologia

Para o desenvolvimento da metodologia, foi calculado o número de reprodução básico, denominado R_0, que corresponde ao número de infecções secundárias causadas por uma pessoa infectada em uma população suscetível ao vírus. O valor do R_0 indica uma expansão (R_0>1) ou um recuo na transmissão do coronavírus (R_0<1). É importante enfatizar que o R_0 menor do que 1 não representa um controle total da pandemia, mas que o número de novos casos está em tendência de redução.

Com a finalidade de calcular o R_0, ajustamos um modelo clássico na Epidemiologia, o modelo SIR, que considera três compartimentos para a divisão da população em relação à doença estudada: Suscetíveis (S), Infectados (I) e Recuperados (R). Adicionalmente, usamos a função equação diferencial ordinária ("ode") via o pacote deSolve (v1.28; Soetaert et al. 2010) no software R para encontrar os valores ótimos de dois parâmetros do modelo SIR, γ e β. Dessa forma, o cálculo do número de reprodução básico fica $R_0 = \beta/\gamma$.

Utilizando-se do R_0 calculado, podemos determinar aproximadamente a proporção da população p que deve ser imunizada em um tempo (ano, mês, dia e assim por diante), a fim de resultar em um R_0 abaixo do limiar de 1. Ou seja, podemos presumir a quantidade de doses de vacinas necessárias para evitar que a epidemia siga em expansão. Para este cálculo, utilizamos a equação $R_0(1-p) < 1$ (Fine, Eames, and Heymann 2011, Bello L. e Egea R. 2020; Anderson et al. 2020) e obtemos:

$$p > 1 - 1/R_0. \qquad (1)$$

Esta relação (inequação) define o número mínimo de pessoas a serem vacinadas ao longo do tempo, dado um número de reprodução R_0 momentâneo, para que se previna o aumento da transmissão do coronavírus. Em seguida, tendo em vista que diferentes vacinas apresentam diferentes porcentagens de eficácias (sua capacidade de prevenir infecções), incluímos o efeito da eficácia ξ de uma vacina no número de imunizados necessários para a contenção da pandemia (Bello L. e Egea R. 2020; Anderson et al. 2020),

$$p > (1 - 1/R_0)/\xi. \qquad (2)$$

Para o cálculo da proporção da população que precisa ser imunizada, estimamos o R_0 em diferentes períodos utilizando as informações oficiais de Covid-19 dos estados brasileiros, acerca dos casos confirmados, recuperados e óbitos (BRASIL, 2021). Adicionalmente, para os dois exercícios realizados neste estudo, analisamos os valores estimados de $R_0 > 1$e usamos o

valor da eficácia da vacina CoronaVac (Sinovac/Butantã), pois esta apresenta a menor porcentagem de eficácia entre as vacinas aprovadas (50.38%) e, dessa forma, representaria o cenário com maior dificuldade de reduzir o número de casos de Covid-19 no Brasil.

Aplicação

Exercício 1

No primeiro exercício, investigamos qual seria a porcentagem necessária de vacinados por estado a fim de conter a expansão da pandemia nos meses de Dezembro de 2020, Janeiro e Fevereiro de 2021, utilizando o cenário hipotético em que a vacinação em massa estivesse em curso no país sem escassez de vacinas. Para este fim, utilizamos a equação 2 para calcular a porcentagem da população que deveria ser vacinada, considerando a eficácia da vacina CoronaVac (50.38%), para se atingir o R_0 menor do que um (Figura 1). Os resultados observados refletem o cenário de expansão ou redução da pandemia nos estados nos últimos meses.

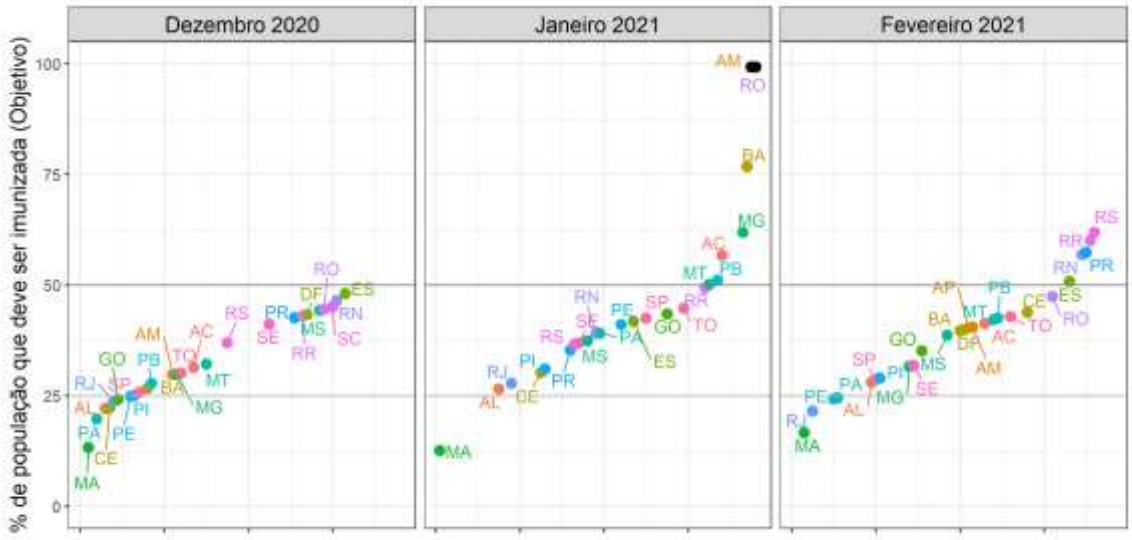


Figura 1: Porcentagem estimada da população por estado que deve ser vacinada para reduzir a transmissão do coronavírus (atingir$R_0 < 1$**)**. O cálculo foi realizado para os meses de Dezembro de 2020, Janeiro e Fevereiro de 2021 para cada estado brasileiro (representados por siglas e diferentes cores) no cenário hipotético em que a vacinação estivesse em curso no país.

Mostramos que, em Dezembro de 2020 - caso a vacina já estivesse sendo aplicada, como acontecia em diversos países do mundo -, nenhum estado necessitaria vacinar mais do que 50% da sua população para iniciar a redução no número de casos. O pior cenário avaliado foi no Espírito Santo (ES), que teria que vacinar algo próximo de 49% de sua população, enquanto o Maranhão (MA) apresentou o melhor caso, podendo ter vacinado algo em torno de 13% da sua população para reduzir o impacto da pandemia.

No entanto, em Janeiro de 2021, diversos estados com $R_0 > 2$ passaram a exigir quase 100% de pessoas imunizadas, como no caso do Amazonas (AM) e Rondônia (RO). Adicionalmente, outros cenários graves foram demonstrados em outros estados, como a Bahia (BA) e Minas Gerais (MG), em que seria necessário vacinar 75% e 62,5% da sua população, respectivamente.

Em seguida, em Fevereiro, o destaque na elevação dos casos é o Rio Grande do Sul (RS), que deveria vacinar algo em torno de 62,5% da sua população. Por outro lado, os estados do Rio de Janeiro (RJ), que está com uma situação menos alarmante até hoje (como veremos no próximo exercício), e o Maranhão (MA), cuja situação é a menos urgente entre todos os estados do país desde, pelo menos, Dezembro de 2020.

Exercício 2

No segundo exercício, levamos em consideração o efeito da população que já foi vacinada por estado (PAINEL COVID-19 NO BRASIL, 2021) e a média atual da expansão da pandemia (R_0) para a porcentagem da população que deveria ser imunizada a fim de controlar a expansão no número de casos (atingir $R_0 < 1$). Os resultados, descritos na Tabela 1, permitem inferir que o estado mais afetado pela pandemia nos últimos 30 dias, o Tocantins (TO), deveria vacinar 83,23% da sua população para controlar a pandemia (ou seja, para diminuir o R_0 para menos de 1). No entanto, a vacinação neste estado (1,8% da sua população) atingiu apenas 2,16% desse objetivo em 22 de Março de 2021.

Estado	R0 estimado	% pop objetivo	urgência	% de vacinados para controle	% da população já vacinada
TO	1.72	83.23	1	2.16	1.80
AP	1.59	73.72	2	2.27	1.67
AC	1.30	45.47	15	2.55	1.16
AL	1.39	55.61	7	2.68	1.49
MT	1.45	61.24	6	2.69	1.65
PI	1.31	46.51	14	2.90	1.35
SC	1.37	53.84	11	3.01	1.62
MG	1.46	62.86	3	3.04	1.91
PR	1.38	54.14	9	3.12	1.69
SE	1.32	47.72	12	3.14	1.50
ES	1.38	54.97	8	3.22	1.77
PA	1.19	31.43	22	3.28	1.03
GO	1.30	45.45	16	3.30	1.50
DF	1.46	62.70	5	3.64	2.28
RS	1.46	62.72	4	3.75	2.35
RR	1.37	53.99	10	4.69	2.53
PB	1.24	38.21	18	4.76	1.82
RN	1.19	31.62	21	5.12	1.62
SP	1.31	46.98	13	5.62	2.64
MA	1.13	22.91	24	5.63	1.29
BA	1.21	34.18	20	5.76	1.97
MS	1.29	44.77	17	6.48	2.90
PE	1.18	30.27	23	6.54	1.98
AM	1.23	36.83	19	7.52	2.77
RJ	1.13	22.45	25	8.28	1.86

Tabela 1: Otimização numérica para estimar o modelo SIR a partir dos casos por estado. Estimativas para o período entre 22 de Fevereiro de 2021 e 22 de Março de 2021. Representado a porcentagem da população que deve ser imunizada por "% Pop Objetivo", a porcentagem de população vacinada com duas doses da população objetivo por "% Vacinados Objetivo" dos estados com taxa de reprodução maior do que um, $R_0 > 1$, representado por "R0 estimado". A coluna "urgência" representa os maiores R_0.

Notadamente, o Amapá (AP), segundo estado no ranking de urgência, deveria vacinar 73,72% da sua população para controlar a pandemia, porém, ao vacinar apenas 1,67% da sua população até 22 de Março, atingiu apenas 2,27% deste objetivo. Além disso, São Paulo (SP), estado mais populoso da União, deveria ter vacinado nos últimos 30 dias cerca de 46,98% da sua população para controlar a pandemia no estado, mas, por ter vacinado apenas 2,64%,

cumpriu apenas 5,62% desse objetivo. Este dado, no entanto, mostra que o estado ficou mais perto que os exemplos anteriores na corrida pelo controle da pandemia através da vacinação, ficando em 13º lugar entre os 27 estados no ranking de urgência.

Discussão:

Neste estudo, elaboramos uma metodologia para calcular a cobertura vacinal necessária em cada estado brasileiro com o objetivo de reduzir significativamente o impacto da pandemia de Covid-19. Através dos dois exercícios realizados, é possível observar que o controle da pandemia varia, obviamente, no tempo e no espaço, pois o espraiamento da infecção é dinâmico. Dito isto, é possível monitorar quais estados necessitam de um maior número de doses de vacina e potencialmente auxiliar no desenvolvimento de ferramentas para a concentração na distribuição de vacinas para as áreas mais afetadas, em uma situação de escassez deste recurso.

Para um melhor entendimento dos casos analisados neste estudo, é necessário considerar o que os resultados expressam em número absoluto de pessoas. Um exemplo é o estado de São Paulo (o mais populoso do país), em que foi calculado, no Exercício 1, que a cobertura vacinal necessária para o início de uma significativa redução no número de casos seria em torno de 28% da população do estado, aproximadamente 12,3 milhões de pessoas. Ao comparar este número com quantas pessoas receberam a segunda dose da vacina em todo o país até o dia 23 de Março de 2021, 4.213.858 pessoas (G1, 2021), evidenciamos que atingir a porcentagem de vacinação ideal teria sido um feito pouco trivial, dado o quadro de desabastecimento dos imunizantes no país.

Através do Exercício 1, também evidenciamos a importância tanto do acesso às vacinas quanto da cobertura vacinal. Observamos que, embora o Amazonas fosse o estado que mais sofria com a pandemia em Janeiro em relação ao número de casos, estava mais perto do objetivo de cobertura vacinal que o Pará (1º do ranking em termos de urgência), por conta do maior acesso às vacinas. Além disso, indicamos que o Distrito Federal, Roraima e Paraíba estavam mais perto de atingir a cobertura vacinal que o resto do país em termos da quantidade relativa de pessoas vacinadas, pois vacinaram acima de 20% da necessidade de vacinação para reduzir o impacto da pandemia. Porém, para que ocorra uma significativa diminuição na tendência de número de casos, 100% do objetivo de cobertura vacinal deve ser atingido. Dessa forma, estes estados ainda seguem com dificuldades no controle do vírus, assim como o resto do país.

Adicionalmente, apontamos outros estados que apresentam objetivos de cobertura vacinal inatingíveis, como é o caso de Minas Gerais, em que o objetivo seria vacinar 60% da população em um mês. No entanto, mesmo irrealizáveis, tais resultados evidenciam ainda mais a importância da velocidade de vacinação a fim de conter o avanço do coronavírus.

Similarmente, no Exercício 2, estados onde o número de casos estava mais controlado no mês de Janeiro, como Santa Catarina, Acre e Paraíba, não deixaram de sofrer com o aumento recente na transmissão devido à falta de medidas restritivas de contenção do coronavírus. Tais localidades sofreram com pouco acesso aos imunizantes e, assim, não conseguiram atingir mais que 5% do seu objetivo de vacinação nos últimos 30 dias. É importante também ressaltar que, apesar de o Rio de Janeiro e o Maranhão estarem abaixo na escala de urgência, apresentando estimativas do R_0 menores, estes ainda necessitam atingir o objetivo da cobertura vacinal e, portanto, aumentar a velocidade de vacinação é prioridade.

Notadamente, o caso de Santa Catarina em Janeiro de 2020 é o mais curioso e aponta as limitações do modelo desenvolvido. Apesar de o estado, em março de 2021, apresentar um cenário de descontrole da transmissão do vírus, o modelo apontou que este estava se

aproximando da estabilidade, pois Santa Catarina tinha um R_t muito próximo de 1. Com o intuito de corrigir tais distorções e determinar especificamente a cobertura vacinal necessária para cada localidade, seria apropriado considerar a variável R_t e não R_0 , ou seja, considerar a taxa de isolamento social, de imunes e a possibilidade de reinfecção pelas novas variantes. Adicionalmente, seria relevante considerar o tempo de imunização da vacina (no caso da CoronaVac, são necessários 14 dias após a segunda dose, para a completa imunização dos vacinados).

A vantagem deste modelo é ser inicialmente simples, com a capacidade de ser complexificado, possibilitando a adição de outros parâmetros já existentes como o número de pessoas imunes na população e as informações sócio-demográficas, tais como a densidade populacional e o IPC (Índice de Proteção à COVID, desenvolvido pelo coletivo Ação Covid-19, 2020), assim como resultados ainda esperados pela comunidade científica como a eficácia da vacina em diminuir os casos graves e a transmissão do vírus. Porém, é necessário enfatizar que o modelo é uma fotografia enquanto a pandemia é dinâmica. Dessa forma, um resultado pontual de R_0 menor do que 1 não significa, por si só, um refreamento da pandemia, pois este deve ser sistematicamente e de maneira sustentada menor do que 1.

Notadamente, este modelo evidencia o quadro de piora recente do controle da pandemia no país, com a elevação da cobertura vacinal necessária observada em todos os estados entre Dezembro de 2020 e Janeiro de 2021, com fevereiro mantendo-se ainda acima de Dezembro. No entanto, demonstramos que o número de casos de Covid-19 poderiam ter mostrado uma tendência de queda contínua, caso o país tivesse assegurado contratos de compras de vacinas e iniciado a vacinação em massa em Dezembro, como inicialmente divulgado pelo governo federal.

Por fim, sinalizamos a necessidade de monitoramento contínuo da pandemia e, principalmente, de um sistema federal de priorização dos estados mais afetados. Como observado neste estudo, a cada mês, o cenário de urgência provavelmente se alterará e, portanto, políticas específicas para cada estado no que diz respeito à logística de distribuição das vacinas são essenciais em um cenário de escassez de imunizantes e de crescente flexibilização das medidas de contenção do coronavírus.

Referências

1. AÇÃO COVID-19. (2020) O Índice de Proteção COVID-19 (IPC19). São Paulo: Ação Covid-19. Disponível em <https://acaocovid19.org/publications/note3>. Acesso em: 23 de março de 2021.
2. Anderson, R.; Vegvari, C.; Truscott, J; Collyer, B. (2020) - Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination, The Lancet, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32318-7
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm
4. Thompson R, Stockwin J, Gaalen R van et al. Improved inference of time-varying reproduction numbers during infectious disease outbreaks. Epidemics 2019;29:100356. doi:https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.100356
5. PAINEL COVID-19 NO BRASIL, 2021. Projeto financiado pela CAPES de monitoramento contínuo da COVID-19. @coronavirusbra1. Disponível em: <https://coronavirusbra1.github.io/>. Acesso em: 17 de março de 2021.
6. Ritchie, H.; Ortiz-Ospina, E.; Beltekian, D.; Mathieu, E.; Hasell, J.; Macdonald, B.; Giattino, C.; Appel, C.; Roser, M. (2021) - "COVID-19 Data Explorer". Publicado online

em OurWorldInData.org. Disponível em <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Acessado em 18 de março de 2021.
7. So, A. D.; Woo, J. (2020) - Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis. BMJ 2020;371:m4750. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m4750.
8. Fine, Paul, Ken Eames, and David L Heymann. 2011. “"Herd Immunity": A Rough Guide.” Clinical Infectious Diseases 52 (7): 911–16.
9. G1. (2021) Brasil aplicou ao menos uma dose de vacina em mais de 12,27 milhões, aponta consórcio de veículos de imprensa. Publicado online em G1 Globo. 22 de marco de 2021. Disponivel em <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/03/22/brasil-aplicou-ao-menos-uma-dose-de-vacina-em-mais-de-123-milhoes-aponta-consorcio-de-veiculos-de-imprensa.ghtml>. Acesso em 25 de marco de 2021.
10. Farzan, A. N. (2021) - How Chile's vaccination push outpaced the rest of the Western Hemisphere. Publicado no Washington Post. Disponível em <https://www.washingtonpost.com/world/2021/03/17/chile-vaccination-success/>. Acessado em 18 de março de 2021.
11. Karline Soetaert, Thomas Petzoldt, R. Woodrow Setzer (2010): Solving Differential Equations in R: Package deSolve Journal of Statistical Software, 33(9), 1–25. https://www.jstatsoft.org/ v33/i09/.
12. Randolph, H. E.; Barreiro, L. B. (2020). Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity, Volume 52, Issue 5, paginas 737-741. doi: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012.
13. Aschwanden, C. (2020) - The false promise of herd immunity for COVID-19. Nature 587, 26-28. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-020-02948-4
14. Pinto, J. P. G.; Patrícia Camargo Magalhães, P. C.; Gerusa Maria Figueiredo, G. M.; Domingos Alves, D.; Diana Maritza Segura-Angel, D. M. (2020) - Local protection bubbles: an interpretation of the decrease in the velocity of coronavirus’s spread in the city of São Paulo. medRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.11.20173039
15. Kim, Y.; Kim, S.; Park, S.; Kim, E.; Yu, K.; Chang, J.; Kim, E. J.; Casel, M. A. B.; Rollon, R.; Jang, S.; Um, J.; Song, M.; Jeong, H. W.; Kim, E.; Kim, Y.; Kim, S. Y.; Park, J.; Park, M. S.; Kwon, G.; Yeo, S. G; Lee, S.; Choi, Y. J.; Jung, J. U.; Choi, Y. K. (2021) Critical role of neutralizing antibody for SARS-CoV-2 reinfection and transmission, Emerging Microbes & Infections, 10:1, 152-160, DOI: 10.1080/22221751.2021.1872352
16. To, K. K.; Hung, I. F.; Ip, J. D.; Chu, A. W.; Chan, W.; Tam, A. R.; Fong, C. H.; Yuan, S.; Tsoi, H.; Ng, A.C.; Lee, L. L.; Wan, P.; Tso, E. Y.; To, W.; Tsang, D. N.; Chan, K.; Huang, J.; Kok, K.; Cheng, V. C.; Yuen, K. (2020) - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. Clinical Infectious Diseases, ciaa1275, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275
17. Tillett, R. L.; Sevinsky, J. R.; Hartley, P. D.; Kerwin, H.; Crawford, N.; Gorzalski, A.; Laverdure, C.; Verma, S. C.; Rossetto, C. C.; Jackson, D.; Farrell, M. J.; Hooser, S. V.; Pandori, M. (2020) - Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Infectious Diseases, Volume 21, Issue 1, paginas 52-58, doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7.
18. Voysey, M. V. et al. (2021) - Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials

in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, Volume 397, Issue 10269, paginas 99-111, doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
19. Polack, F. P. et al. (2020) - Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med, Volume 383, paginas 2603-2615, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
20. Rossman, H.; Shilo, S.; Meir, T.; Gorfine, M.; Shalit, U.; Segal, S. (2021) - Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program. medRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251325
21. Leach, A.; Kirk, A.; Duncan, P. 'Encouraging' signs for Covid vaccine as over-80s deaths fall in England. Publicado em The Guardian, 16 de fevereiro de 2021. Disponivel em <https://www.theguardian.com/society/2021/feb/16/encouraging-signs-covid-vaccine-over-80s-deaths-fall-england>
22. BRASIL, Ministério da Saúde. (2021). Coronavírus Brasil. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/> . Acesso em 29 de março de 2021.
23. Bello, L; Egea R; "Covid-19 : le vaccin ne va pas nous sauver tout de suite, voici pourquoi". Publicado em Le Monde, 27 de dezembro de 2020. Disponível em https://www.youtube.com/watch?v=bjFtFMilb34
24. Wang, P., Nair, M.S., Liu, L. et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature (2021). https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2. Publicado em Nature, 8 de março de 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03398-2#citeas>.