

Métodos para avaliação da efetividade de vacinas para COVID-19 com ênfase em abordagens quase-experimentais

Methods to evaluate COVID-19 vaccine effectiveness, with an emphasis on quasi-experimental approaches

Julia Moreira Pescarini (<https://orcid.org/0000-0001-8711-9589>)¹
 Camila Silveira Silva Teixeira (<https://orcid.org/0000-0001-6340-7957>)¹
 Enny Paixão Cruz (<https://orcid.org/0000-0002-4797-908X>)¹
 Naia Ortelan (<https://orcid.org/0000-0001-6535-748X>)¹
 Priscila Fernanda Porto Scaff Pinto (<https://orcid.org/0000-0003-4314-5894>)¹
 Andréa Jacqueline Fortes Ferreira (<https://orcid.org/0000-0002-6884-3624>)¹
 Flavia Jôse Oliveira Alves (<https://orcid.org/0000-0003-1613-2270>)¹
 Elzo Pereira Pinto Junior (<https://orcid.org/0000-0002-6977-2071>)¹
 Ila Rocha Falcão (<https://orcid.org/0000-0001-6961-3858>)¹
 Aline dos Santos Rocha (<https://orcid.org/0000-0003-3806-6446>)¹
 Nivea Bispo da Silva (<https://orcid.org/0000-0002-4472-6829>)¹

Renzo Flores Ortiz (<https://orcid.org/0000-0001-7639-2627>)¹
 Ramon da Costa Saavedra (<https://orcid.org/0000-0003-4892-0052>)²
 Vinicius de Araújo Oliveira (<https://orcid.org/0000-0001-7858-9650>)³
 Rita de Cássia Ribeiro-Silva (<https://orcid.org/0000-0002-8387-9254>)¹
 Maria Yury Travassos Ichihara (<https://orcid.org/0000-0001-8590-6212>)¹
 Viviane Boaventura (<https://orcid.org/0000-0002-7241-6844>)¹
 Manoel Barral Netto (<https://orcid.org/0000-0002-5823-7903>)¹
 Ligia Regina Franco Sansigolo Kerr (<https://orcid.org/0000-0003-4941-408X>)⁴
 Guilherme Loureiro Werneck (<https://orcid.org/0000-0003-1169-1436>)⁵
 Mauricio L. Barreto (<https://orcid.org/0000-0002-0215-4930>)¹

Abstract *The evaluation of vaccine effectiveness is conducted with real-world data. They are essential to monitor the performance of vaccination programmes over time, and in the context of the emergence of new variants. Until now, the effectiveness of COVID-19 vaccines has been assessed based on classic methods, such as cohort and test-negative case-control studies, which may often not allow for adequate control of inherent biases in the assignment of vaccination campaigns. The aim of this review was to discuss the study designs available to evaluate vaccine effectiveness, highlighting quasi-experimental studies, which seek to mimic randomized trials, by introducing an exogenous component to allocate to treatment, in addition to the advantages, limitations, and applicability in the context of Brazilian data. The use of quasi-experimental approaches, such as interrupted time series, difference-in-differences, propensity scores, instrumental variables, and regression discontinuity design, are relevant due to the possibility of providing more accurate estimates of COVID-19 vaccine effectiveness. This is especially important in scenarios such as the Brazilian, which characterized by the use of various vaccines, with the respective numbers and intervals between doses, applied to different age groups, and introduced at different times during the pandemic.*

Key words Coronavirus, Causal inference, Immunization

Resumo *A avaliação da efetividade de vacinas é feita com dados do mundo real e é essencial para monitorar o desempenho dos programas de vacinação ao longo do tempo bem como frente a novas variantes. Até o momento, a avaliação da efetividade das vacinas para COVID-19 tem sido baseada em métodos clássicos como estudos de coorte e caso controle teste-negativo, que muitas vezes podem não permitir o adequado controle dos vieses intrínsecos da alocação das campanhas de vacinação. O objetivo dessa revisão foi discutir os desenhos de estudo disponíveis para avaliação de efetividade das vacinas, enfatizando os estudos quase-experimentais, que buscam mimetizar os estudos aleatorizados ao introduzir um componente exógeno para atribuição ao tratamento, bem como suas vantagens, limitações e aplicabilidade no contexto dos dados brasileiros. O emprego de métodos quase-experimentais, incluindo as séries temporais interrompidas, o método de diferença em diferenças, escore de propensão, variáveis instrumentais e regressão descontínua, são relevantes pela possibilidade de gerar estimativas mais acuradas da efetividade de vacinas para COVID-19 em cenários como o brasileiro, que se caracteriza pelo uso de várias vacinas, com respectivos número e intervalos entre doses, aplicadas em diferentes faixas etárias e em diferentes momentos da pandemia.*

Palavras-chave Coronavírus, Inferência causal, Imunização

¹ Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde, Instituto Gonçalo Muniz, Fundação Oswaldo Cruz. Rua Waldemar Falcão 121, Candeal. 40296-710 Salvador BA Brasil. juliapescarini@gmail.com

² Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia. Salvador BA Brasil.

³ Fundação Oswaldo Cruz. Brasília DF Brasil.

⁴ Departamento de Saúde Comunitária, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza CE Brasil.

⁵ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro RJ Brasil.

Introdução

Durante o seu desenvolvimento e licenciamento, as vacinas passam por uma série de estágios para avaliação de segurança e eficácia. A utilização de uma nova vacina torna-se possível após a sua aprovação por organismos regulatórios. As decisões regulatórias necessárias para aprovar o seu uso na população concentram a atenção no equilíbrio entre risco e benefício, expressos em medidas de segurança e eficácia, entretanto, essas não capturam todas as informações necessárias para garantir o seu uso continuado em saúde pública¹.

Dados de eficácia são derivados de estudos pré-licenciamento de fase III, geralmente ensaios clínicos randomizados, e fornecem a medida da redução proporcional do risco de infecção ou doença no grupo vacinado comparado a um grupo que, em geral, recebeu um placebo. Apesar dos ensaios clínicos randomizados terem forte validade interna e fornecerem evidências robustas sobre os efeitos biológicos diretos da vacina em nível individual, eles não podem ser generalizados com relação aos efeitos desta mesma vacina em um programa de vacinação em nível populacional².

No momento em que a vacina passa a ser utilizada na população é necessário avaliar sua efetividade a partir de dois objetivos principais: verificar se os níveis de eficácia registrados nos estudos fase III ficam mantidos no mundo real; e continuar o monitoramento de sua segurança, o que irá envolver alguns milhares de pessoas e pode, dessa forma, permitir a verificação de eventos raros, porém severos. Assim, “eficácia” é geralmente definida como o desempenho de uma intervenção em circunstâncias ideais e controladas, enquanto a “efetividade” refere-se ao seu desempenho sob condições de uso no mundo real³.

No caso da COVID-19, temos um cenário em que diversas vacinas com alta eficácia foram desenvolvidas em um curto espaço de tempo e têm sido aplicadas em milhões de pessoas. Por outro lado, o vírus vem apresentando capacidade de, com certa rapidez, sofrer mutações que afetam algumas das suas características, como a transmissibilidade. A possibilidade de mutações que afetam a capacidade de proteção da vacina é possível, ainda que não tenha sido documentada de forma decisiva. Outra questão importante é a duração do efeito da vacina, que pode ter a sua efetividade reduzida ao longo de poucos meses⁴. Além disso, existe o fato de que as diversas vacinas são tecnologicamente diferentes, tendo diferentes efeitos sobre o sistema imunológico e

consequentemente sobre sua eficácia⁵. Por fim, merece destaque a falta de claros marcadores de proteção (do inglês *correlates of protection*) para a COVID-19 (i.e., usualmente anticorpos mensuráveis que possam servir de marcadores de proteção) que, mesmo se encontrados, podem ser diferentes para as distintas vacinas⁶. Estes marcadores imunológicos permitiriam que, pelo uso de inquéritos em amostras populacionais com exames de amostras biológicas, pudessem ser rapidamente identificados os indivíduos ou a fração da população que se encontra adequadamente protegida. Na falta, ou complementarmente a estes, temos os estudos de efetividade, que são estudos de base populacional, sejam puramente observacionais ou quase-experimentais, que visam, com base em dados rotineiramente coletados, estimar o efeito da vacina (efetividade) no curso de sua utilização no mundo real.

Nesse contexto, estudos de efetividade de vacinas (EV) devem contar com métodos apropriados para mimetizar o processo de alocação da intervenção em busca do balanceamento mais adequado entre aqueles que receberam ou não a intervenção. Os métodos podem ser adaptações dos clássicos estudos observacionais (i.e., séries temporais, caso-controle, coortes) ou os denominados quase-experimentais. Os métodos quase-experimentais, também denominados experimentos naturais, são recursos menos utilizados e menos disseminados, embora tenham grande potencial de fornecerem soluções adequadas e eficientes para resolver o problema do desequilíbrio na alocação da intervenção e gerar estimativas válidas de EV.

Dessa forma, este ensaio tem o objetivo de trazer um panorama dos métodos utilizados na avaliação da EV, com maior ênfase nos estudos quase-experimentais e, a partir do ecossistema de dados epidemiológicos existentes e acessíveis, discutir potencialidades e limitações para a realização de estudos de EV no Brasil.

Métodos de avaliação de eficácia e efetividade das vacinas

Halloran et al.³ definem quatro tipos de efeitos que podem ser considerados em estudos para avaliar a efetividade de uma vacina. A apreciação desses efeitos envolve considerar não somente a administração da vacina em indivíduos, mas também o contexto de programas de vacinação, em particular os diferentes níveis de cobertura vacinal nas populações. Esquematicamente, considerando duas alternativas extremas, de um lado

uma população em que existe um programa de vacinação em desenvolvimento, e do outro uma população em que não existe um programa de vacinação em âmbito populacional, podem ser definidos os seguintes efeitos das vacinas:

(1) o efeito direto é obtido por meio da comparação entre medidas de ocorrência da doença (e.g., incidência da infecção ou doença, hospitalização ou óbito) em indivíduos vacinados e entre não vacinados em uma mesma população;

(2) o efeito indireto é obtido pela comparação entre medidas de ocorrência da doença naqueles que não foram vacinados na população em que existe um programa de vacinação e entre não vacinados de uma população em que não há um programa de vacinação;

(3) no efeito total, compara-se a ocorrência do evento entre os vacinados na população em que existe um programa de vacinação, com a incidência em não vacinados na população em que não há um programa de vacinação; e

(4) o efeito geral ou global é estimado por meio da comparação entre medidas de ocorrência da doença em populações com e sem um programa de vacinação, ou, genericamente, com diferentes níveis de coberturas vacinais. O efeito geral examina o impacto em nível da população, levando em conta tanto o efeito direto da vacina nos indivíduos que foram vacinados, quanto os efeitos indiretos decorrentes da redução dos níveis de transmissão comunitária devido à imunidade de grupo (coletiva ou de rebanho): esta é uma medida do benefício global da vacinação para a saúde pública.

Estudos clínicos randomizados, estudos de coorte e caso-controle são usados, principalmente, para examinar os efeitos diretos de uma vacina, enquanto os ensaios de intervenção comunitária ou ensaios randomizados por clusters podem ser usados para avaliar os efeitos gerais, totais ou indiretos. Mais recentemente, métodos quase-experimentais têm sido utilizados para avaliar efeitos dos programas de vacinação. Eles também podem ser usados para avaliar os efeitos indiretos e totais se houver dados adequados sobre o status de vacinação de indivíduos dentro da coorte de elegíveis.⁷

Métodos epidemiológicos observacionais e suas aplicações na avaliação da efetividade de vacinas contra a COVID-19

Estudos caso-controle (teste-negativo)

Nas duas últimas décadas, uma modificação no desenho de estudo caso-controle tradicional deno-

minada “caso-controle com teste negativo” tem sido amplamente empregada em estudos observacionais para avaliação da efetividade pós-licenciamento de vacinas contra a influenza.^{8,9} Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs a aplicação deste estudo para o estudo da efetividade das vacinas contra a COVID-19¹⁰.

Em estudos deste tipo no contexto da COVID-19, o caso é definido como um paciente que procura assistência à saúde e testa positivo para infecção pelo SARS-CoV-2 por meio de um ensaio de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e/ou teste de antígeno. O controle é um paciente que seguiu o mesmo processo do caso, mas com resultado negativo para infecção pelo SARS-CoV-2. A EV é calculada de forma similar aos estudos caso-controle tradicionais, ou seja, $EV = (1 - \text{a razão de chance de vacinação entre casos e controles}) \times 100\%$ ^{4,11}.

Ranzani et al.¹¹, conduziram um estudo caso-controle com teste negativo em idosos com idade ≥ 70 anos do Estado de São Paulo que receberam a vacina CoronaVac. A efetividade da vacina para infecção sintomática, ajustada para idade e comorbidades, foi de 18,2% (IC 95% 0,0-33,2) e 41,6% (IC 95% 26,9-53,3) no período de 0 a 13 e ≥ 14 dias, respectivamente, após a 2ª dose¹¹. Também no Brasil, Hitchings et al.⁴ avaliaram a efetividade da CoronaVac em profissionais de saúde de Manaus, Amazonas. A vacinação com pelo menos uma dose apresentou efetividade, ajustada por outras variáveis, de 49,6% (IC 95% 11,3-71,4) para infecção sintomática por SARS-CoV-2 no período ≥ 14 dias após a primeira dose. Entretanto, verificou-se baixa efetividade (36,8%; IC 95% 54,9-74,2) no período ≥ 14 dias após a segunda dose.⁴ No Reino Unido, Bernal et al.¹² avaliaram a efetividade das vacinas Comirnaty e Vaxzevria com estudo caso-controle com teste negativo. Os resultados foram similares para ambas as vacinas, com efetividades acima de 70% para a variante alfa e acima de 65% para a variante delta¹².

Estudos de coorte

Estudos de coorte têm características similares às dos ensaios clínicos, exceto que não envolvem manipulação da intervenção. A estrutura longitudinal permite a observação da sequência temporal de eventos, da exposição ao desfecho, o que facilita o processo de inferência causal e o cálculo direto de medidas de incidência e mortalidade.

No Chile, realizou-se um estudo de coorte prospectivo em nível nacional, incluindo apro-

ximadamente 80% da população, para avaliar a efetividade da vacina CoronaVac¹³. Usando uma extensão do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando o estado de vacinação como variável tempo dependente, estimou-se a efetividade vacinal associada à imunização parcial (≥ 14 dias após o recebimento da primeira dose e antes do recebimento da segunda dose) e à imunização completa (≥ 14 dias após o recebimento da segunda dose). Entre as pessoas totalmente imunizadas, a efetividade ajustada da vacina foi de 65,9% para infecção pelo SARS-CoV-2, 87,5% para hospitalização, 90,3% para admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 86,3% para óbito. Os resultados foram mantidos nas análises de subgrupos de idade, principalmente entre pessoas com idade igual ou superior a 60 anos¹³.

O estudo SIREN é baseado em uma coorte multicêntrica prospectiva entre funcionários de hospitais públicos do Reino Unido imunizados com a vacina BNT162b2 (Comirnaty)¹⁴. Fatores de risco, status de vacinação e sintomas foram registrados em intervalos de duas semanas, assim como todos os resultados de RT-PCR e teste de anticorpos para SARS-CoV-2. Utilizou-se um modelo de riscos promocionais de efeito misto com distribuição de Poisson para calcular razões de riscos e comparar o tempo até a infecção em participantes não vacinados e vacinados, e assim estimar o impacto da vacina em infecções assintomáticas e sintomáticas. A cobertura vacinal no período estudado foi de 89%. Cobertura significativamente menor foi associada à infecção anterior (OR 0,59 IC95% 0,54-0,64), mulheres (OR 0,72 IC95% 0,63-0,82), com idade inferior a 35 anos, pertencentes a grupos étnicos minoritários (especialmente negros) (OR 0,26 IC95% 0,21-0,32), porteiros/guardas de segurança (OR 0,61 IC 95% 0,42-0,90) ou parteira (OR 0,74 IC 95% 0,57-0,97) e funcionários morando em bairros mais vulneráveis (OR 0,75 IC95% 0,65-0,87)¹⁴. A efetividade vacinal foi de 72% (IC 95% 58-86) 21 dias após a primeira dose, e de 86% (IC 95% 76-97) sete dias após duas doses¹⁴.

Um estudo de coorte prospectivo realizado na Escócia¹⁵, com o banco de dados dos registros de hospitalização e mortalidade para 5,4 milhões de pessoas, estimou a efetividade das primeiras doses das vacinas Pfizer-BioNTech (Cominarty) e Oxford-AstraZeneca (Vaxzevria) contra interações hospitalares relacionadas à COVID-19. Para tal, utilizou-se modelo de Cox dependente do tempo e modelos de regressão de Poisson. A primeira dose da vacina BNT162b2 (Cominarty) foi associada a uma efetividade vacinal de 85%

(IC 95%; 76-91) para prevenção da hospitalização relacionada à COVID-19, 28-34 dias após a vacinação¹⁵. A efetividade da vacina no mesmo intervalo de tempo para a vacina ChAdOx1 (Vaxzevria) foi de 94% (IC 95%; 73-99). Os resultados de efetividade da vacina combinada para prevenção de hospitalização relacionada à COVID-19 foram comparáveis ao restringir a análise àqueles com idade igual ou superior a 80 anos (81%; IC 95% 65-90 em 28-34 dias pós-vacinação)¹⁵.

No Brasil, realizou-se um estudo longitudinal para avaliar a efetividade da Coronavac e da Vaxzevria em quatro diferentes desfechos: infecção pelo vírus SARS-CoV-2, hospitalização, admissão em UTI e morte. Devido à falta de dados de uma população não vacinada, utilizou-se como referência para estimativa de EV o período entre a data da primeira dose e o 13º dia. A vacinação completa (14 dias após a 2ª dose) com Vaxzevria ou CoronaVac mostrou, respectivamente, 78% e 53% de efetividade vacinal contra infecção por SARS-CoV-2. A EV contra hospitalização, admissão na UTI e morte foi, respectivamente, 91,4% (IC 95% 90,1-92,5), 91,1% (IC 95% 88,9-92,9) e 92,3% (IC 95% 90,5-93,7) para Vaxzevria e 71,2% (70,0-72,4), 72,2% (70,2-74,0) e 73,7% (72,1-75,2) para CoronaVac. Destaca-se também a menor proteção encontrada para os idosos, especialmente acima de 80 anos, em particular, com a CoronaVac⁵.

Métodos quase-experimentais e suas aplicações na avaliação de efetividade das vacinas

Estudos observacionais (como estudos de coorte ou caso-controle), que comparam indivíduos que foram vacinados com aqueles que não fizeram uso da vacina, podem ser usados para avaliar o efeito direto das vacinas. No entanto, indivíduos que foram vacinados podem diferir sistematicamente daqueles que não foram e, muitas vezes, é difícil ou impossível desagregar os efeitos dessas diferenças daqueles relacionados à vacina. Estudos quase-experimentais, por outro lado, enquanto também sejam fundamentalmente observacionais, pois partem de registros de intervenções conduzidos sem o controle do investigador, buscam mimetizar estudos experimentais por meio de uma atribuição exógena à elegibilidade de um tratamento, nesse caso, a vacina, podendo assim evitar fontes endógenas de vieses¹⁶.

Há uma gama de cenários nos quais métodos quase-experimentais podem ser empregados para a avaliação de vacinas.¹⁶ Primeiramente,

quando uma vacina já foi implementada e, portanto, o uso de ensaios randomizados não é mais uma opção viável, ou em circunstâncias onde seria antiético não prover uma vacina a um determinado grupo (controle), como no curso de uma pandemia. Dentre os métodos quase-experimentais, podemos citar: séries temporais interrompidas, diferença em diferença, escore de propensão, variáveis instrumentais e regressão descontínua.

Séries temporais interrompidas

As Séries Temporais Interrompidas (*Interrupted Time Series* – ITS) são indicadas para avaliar uma intervenção de larga escala, aplicada no nível populacional e com data de início bem definida^{17,18}, onde múltiplas observações pré e pós-intervenção são usadas para examinar a mudança na tendência do desfecho após a intervenção. Estudos de ITS têm sido cada vez mais frequentes na avaliação do efeito de intervenções de saúde pública, com destaque para o impacto de programas de vacinação contra rotavírus¹⁹ e pneumonia²⁰.

Os estudos de ITS podem ser construídos a partir de duas abordagens: único grupo e múltiplos grupos. Nos estudos de único grupo, não há grupo de comparação, e o efeito pode ser estimado a partir da mudança na tendência pré e pós-intervenção, de modo que a tendência pré-intervenção é o contrafactual. Já nos estudos de múltiplos grupos, há pelo menos um grupo de comparação e é possível avaliar a mudança na tendência do desfecho intergrupo (no período pré e pós-intervenção) e entre os grupos (grupo comparação e grupo controle)^{17,21}.

Para a análise de regressão de ITS são necessárias no mínimo três variáveis, o tempo (t) decorrido desde o início do estudo com a unidade que representa a frequência com que as observações são feitas; a variável que indica o período pré-intervenção (X_t); e o desfecho em cada período do tempo (Y_t)^{18,21}.

Ao elaborar uma série temporal interrompida, alguns pressupostos devem ser cumpridos. Inicialmente, é preciso se certificar que há uma clara diferenciação entre o período pré e pós-intervenção, sendo necessário um marco temporal do início da intervenção. Estes estudos exigem a medida sequencial dos desfechos antes e após a intervenção, sendo que os desfechos podem ser binários, contínuos ou contagens, e são indicados quando a sua mudança ocorre num curto espaço de tempo. Além disso, as medidas sequenciais do desfecho ao longo do tempo devem ser distribu-

ídas de forma semelhante antes e após a intervenção¹⁸.

No Brasil, as ITS já foram empregadas na avaliação da EV como a rotavírus²² e pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10)²³, contudo, até o momento não existem dados sobre a utilização de ITS em avaliações de EV contra a COVID-19.

Os estudos de ITS são úteis na impossibilidade da randomização, permitindo uma avaliação longitudinal em larga escala. Além disso, a possibilidade de trabalhar com dados populacionais agregados contribui para uma maior validade externa¹⁶. O acesso rápido e oportuno à base de dados em saúde coletados rotineiramente e a utilização de ITS possibilitam a produção de informações sobre a efetividade da vacinação em tempo real¹⁸. Outro ponto importante a ser levantado é a apresentação dos resultados gráficos e numéricos, facilmente compreendidos por profissionais de saúde e gestores, o que pode auxiliar na tomada de decisões e realocação de recursos.

Por outro lado, há limitações. A análise pode estar sujeita a confundidores residuais pela não disponibilidade de covariáveis importantes não registradas nas bases de dados utilizadas. Variáveis que mudam no tempo rapidamente precisam ser identificadas e tratadas através de modelos multivariados, pois podem enviesar a associação encontrada¹⁸. A sazonalidade e a distribuição desigual de unidades de tempo antes e depois da intervenção também são fatores que precisam ser levados em consideração¹⁸.

Diferença em diferenças

O método de Diferença em Diferenças (*Difference in Differences* - DD) vem sendo empregado na avaliação de impacto considerando intervenções que variam no tempo²⁴⁻²⁶, por sua relativa facilidade e largo emprego em avaliações de intervenções em saúde pública²⁷. Para mensurar o efeito, o DD considera que a estimativa do grupo de tratamento (contrafactual) é igual ao valor de pré-intervenção do grupo de tratamento, somado à diferença pós/pré do grupo controle²⁸. Embora o DD identifique o efeito médio no tratado, seu significado e as condições de identificação diferem entre os tipos de dados²⁸.

A utilização do DD vai depender da sustentação das suas premissas. Primeiro, valor de unidade de tratamento estável e premissas de “tendências paralelas”²⁸⁻³⁰, ou seja, não deve haver efeito *spillover* entre os grupos de tratamento e controle, pois o efeito do tratamento não seria identificado. Adicionalmente, as variáveis de

controle em nível individual e/ou agregado devem ser exógenas, não afetadas pelo tratamento. Uma abordagem típica é a utilização de covariáveis anteriores à própria intervenção^{28,29}.

Raymond et al.²⁶ utilizaram a metodologia DD para avaliar o efeito da provisão de cobertura vacinal do papilomavírus humano (HPV) em crianças sobre a infecção pelo vírus em mulheres jovens. O efeito foi estimado usando regressões de probabilidade linear, com ajustes por raça/etnia, idade, renda, educação do chefe de família e emprego familiar²⁶. No melhor do nosso conhecimento, não encontramos relato do uso do DD na avaliação de efetividade das vacinas contra a COVID-19.

Todas as análises de DD devem considerar cuidadosamente possíveis violações dos pressupostos, muitas das quais parecem prováveis devido à dinâmica da COVID-19, a exemplo da qualidade do registro, não linearidade que surge da transmissão de pessoa para pessoa e da probabilidade de que as políticas de controle em nível populacional tenham efeitos diferentes ao longo do tempo³¹. Ao incluir grupos controle, o DD fornece vantagens importantes sobre métodos, como comparações antes e depois e ITS³¹. Além disso, as ferramentas gráficas e paramétricas desenvolvidas para DD nos últimos anos permitem avaliar a plausibilidade de pressupostos.

Escore de Propensão

O Escore de Propensão (*Propensity Score* - PS) é a probabilidade de atribuição de um tratamento, condicional às variáveis confundidoras observadas. Esse escore pode ser utilizado para controlar confundimento tornando grupos de tratamento mais similares em relação a variáveis confundidoras observadas.³² Em estudos sobre avaliação de EVs, variáveis confundidoras desejáveis de serem controladas são, por exemplo, idade, sexo, perfil ocupacional, condições de saúde, bem como a confiança e disponibilidade da vacina em determinados contextos, entre outros aspectos. Assim, essas informações podem ser utilizadas para estimar a probabilidade de um indivíduo ser vacinado.

O PS é comumente estimado usando regressão logística, sendo o status de recebimento de um tratamento predito por um conjunto de variáveis confundidoras observadas³². A seleção das variáveis independentes que serão incluídas no modelo de estimação do PS é um passo importante no uso desta metodologia. Recomenda-se que sejam incluídas tanto variáveis relacionadas

à exposição quanto ao desfecho sendo investigados (variáveis confundidoras)^{32,33}.

Após a estimação dos escores, estes podem ser utilizados na análise para controlar variáveis confundidoras observadas de quatro principais formas: (1) ajuste de modelos, onde o PS é incluído como variável de ajuste num modelo de regressão que relaciona o desfecho e a exposição de interesse; (2) estratificação das análises, onde o PS é usado para dividir a população do estudo em grupos ou estratos menores e mais semelhantes em relação a variáveis confundidoras observadas; (3) pareamento dos participantes, que envolve parear um indivíduo exposto com um não exposto que tenham um PS semelhante; e (4) ponderação dos modelos, onde os PS são usados para calcular pesos estatísticos para cada indivíduo, de modo que, ao ponderar a população de estudo, os grupos exposto e não-exposto se tornam semelhantes em relação a variáveis confundidoras observadas, permitindo uma estimativa imparcial da relação entre a exposição e o desfecho^{32,33}. Os dois últimos têm se destacado na literatura nos anos recentes, principalmente em estudos que avaliam a EV.

As principais suposições para a estimação de efeito causal nos métodos baseados no PS incluem (1) a ignorabilidade, que significa que não há confundidores não observados³⁴; (2) a positividade, que diz que cada indivíduo deve ter uma probabilidade diferente de zero para receber qualquer tratamento³⁴; (3) a especificação correta do modelo usado para calcular o PS, visto que seu cálculo é baseado nas características (variáveis) mensuradas. Caso fatores não mensurados influenciem a seleção do tratamento, os PS resultantes não removerão todo o viés das variáveis de confusão. Em alguns casos, o viés residual pode permanecer, ou ainda, as especificações incorretas podem aumentar o viés³⁴.

O uso do PS em estudos observacionais tem sido amplamente realizado, em particular para avaliação da efetividade de diversos fármacos, com destaque para os estudos de EV para gripe³⁵⁻³⁷ e rotavírus³⁸. Assim, o uso do PS pode ser uma alternativa metodológica importante para avaliação da EV de vacinas para COVID-19. No entanto, uma vez que o método controla unicamente para as variáveis confundidoras observadas, este método necessita de uma quantidade significativa de covariáveis que estejam associadas tanto à vacinação (e.g., distribuição, cobertura vacinal, critérios de priorização como idade, comorbidades, profissão, populações vulneráveis, entre outros), quanto ao desfecho de inte-

resse, seja ele a infecção, hospitalização ou óbito pela COVID-19.

Até o momento, identificou-se a utilização do PS em apenas um estudo que pareou indivíduos recebendo pelo menos uma dose de qualquer uma das vacinas com indivíduos não vacinados, de acordo com dados demográficos, localização (código postal) e número de testes de PCR SARS-CoV-2 anteriores³⁹. Os autores evidenciaram que a administração de duas doses da vacina COVID-19 (mRNA-1273 [Moderna] ou BNT162b2 [Pfizer/BioNTech]) foi 88,7% efetiva na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 (IC 95% 68,4-97,1). Além disso, a administração de pelo menos uma dose das vacinas reduziu as taxas de admissão hospitalar em 14 dias para os pacientes que foram subsequentemente diagnosticados com COVID-19 após imunização em relação aos não vacinados (3,7% vs. 9,2%; risco relativo: 0,4; p-valor: 0,007)³⁹. Ressalta-se, portanto, que a avaliação da efetividade das vacinas para COVID-19 utilizando o método de PS ainda é restrita na literatura.

Variáveis instrumentais

As variáveis instrumentais têm sido cada vez mais empregadas como uma estratégia para controlar o confundimento em desenhos de estudos não randomizados. De forma diferente do escore de propensão, as variáveis instrumentais utilizam uma forma exógena de variação ou “instrumento”. O instrumento deve: ser causa ou “proxy” para a exposição; estar relacionado ao desfecho somente através da exposição; e (3) não estar associado a nenhuma variável confundidora não medida no estudo⁴⁰.

Na análise com variáveis instrumentais, o efeito da intervenção no desfecho de interesse é medido comparando a magnitude da associação entre o instrumento e o desfecho com aquela entre o instrumento e a exposição à intervenção⁴⁰. Para isso, geralmente utiliza-se uma sequência de duas análises de regressão que irão depender da natureza da exposição e do desfecho. A escolha de um instrumento é parte fundamental do desenho e não é simples. Ainda que os três pressupostos acima sejam atendidos, a associação entre o instrumento e a exposição à intervenção deve ser forte. Instrumentos inadequados, que estabelecem uma associação fraca com a intervenção, podem produzir estimativas superestimadas, com amplos intervalos de confiança⁴⁰.

O uso de variáveis instrumentais tem sido pouco utilizado no contexto da avaliação da

EVs. Destaca-se o estudo de Wong et al.⁴¹, que avaliou a efetividade da vacina da influenza na hospitalização e óbito de pacientes idosos, utilizando como instrumento a cobertura vacinal de influenza entre pessoas de 65 anos ou mais. Também, o estudo de Chakrabarti et al.⁴², que avaliou o efeito de atividades suplementares de imunização na cobertura vacinal de rotina dos serviços de saúde. Os autores avaliaram se a criança obteve ou não as principais vacinas de rotina utilizando como instrumento a idade da criança na primeira campanha suplementar de imunização⁴². A utilização de metodologias utilizando variáveis instrumentais para avaliação da efetividade das vacinas contra a COVID-19 não foi documentada na literatura até o momento.

Quando aplicadas à avaliação da EV para a COVID-19, as variáveis instrumentais poderiam ter grande poder analítico, dada a dificuldade de obtenção de dados individuados que contenham informações clínicas e de comorbidades fortemente associadas à hospitalização e mortalidade pela doença. Fontes exógenas de variação que poderiam ser utilizadas como instrumentos incluem a idade, o local (município ou estado) de residência e a cobertura vacinal, como realizado no estudo de Wang et al.⁴¹

A vantagem desse método se deve ao fato de que a escolha de um bom instrumento permite uma estimativa não enviesada de associação entre intervenção e desfecho sem a necessidade da mensuração de todas as variáveis confundidoras. Isso se torna crucial para a realização de estudos com bases secundárias, onde os dados já foram coletados. No entanto, a principal limitação metodológica relacionada à abordagem com variável instrumental é a dificuldade de encontrar bons instrumentos, o que pode reduzir a capacidade de detecção de pequenos efeitos, mesmo em estudos com grandes bases de dados⁴³.

Desenho de Regressão Descontínua

A Regressão Descontínua (*Regression Discontinuity Design* – RDD) tem sido cada vez mais utilizada em pesquisas na área de Epidemiologia e Saúde Pública⁴⁴⁻⁴⁷. Ela permite medir o efeito de uma intervenção quando a regra de elegibilidade para a mesma é baseada em um limiar (ponto de corte) previamente definido. Ou seja, na regressão descontínua a exposição a um tratamento ou intervenção é determinada por uma variável contínua, como a renda ou a idade de um indivíduo, chamada de variável de atribuição, cujo ponto de corte para esta variável é quem define a elegi-

bilidade à intervenção (ou tratamento). A RDD assume, em linhas gerais, que em uma pequena vizinhança em torno do ponto de corte, a atribuição à intervenção (ou tratamento) é ignorável e a resposta potencial pode ser assumida independente da atribuição, como ocorre em um estudo aleatorizado ou randomizado.

O desenho da regressão descontínua pode ser descrito de forma determinística ou probabilística. Se acima do ponto de corte todos os indivíduos recebem a vacina, por exemplo, e abaixo do ponto de corte ninguém recebe a vacina, então a regressão descontínua é considerada determinística, sendo conhecida como regressão descontínua *sharp*. Em contrapartida, se em um dos lados do ponto de corte a probabilidade de receber a vacina for maior em relação ao outro lado, o desenho é dito ser probabilístico, sendo conhecido como regressão descontínua *fuzzy*. Assim, na RDD *sharp* a regra de atribuição à intervenção (ou tratamento) determina de forma perfeita a exposição, enquanto que na RDD *fuzzy*, a regra de atribuição causa uma mudança descontínua na probabilidade de exposição, em torno do ponto de corte, e esta descontinuidade é usada para estimar o efeito causal local da mudança na política ou intervenção, entre os indivíduos que estão ao redor do ponto de corte^{46,48}.

A RDD possui pressupostos, que podem tornar seu uso inadequado, se os mesmos não puderem ser verificados. Os pressupostos associados ao desenho da regressão descontínua são: 1) existência de descontinuidade na probabilidade de exposição; 2) não manipulação dos valores da variável de atribuição; 3) permutabilidade; e 4) continuidade na probabilidade de resposta no ponto de corte. O primeiro pressuposto avalia se existe uma mudança descontínua na probabilidade de exposição, em torno do ponto de corte. A suposição de não manipulação da variável de atribuição sugere que os indivíduos do estudo não modificaram a informação desta variável. A manipulação desta informação violaria a suposição de que os grupos são atribuídos à intervenção (ou tratamento) de maneira análoga ao que ocorre nos estudos aleatorizados. Já a suposição de permutabilidade sugere que os grupos de exposição podem ser permutados em torno do ponto de corte. Se esta suposição for válida, é esperado que os indivíduos em torno do ponto de corte sejam semelhantes em relação à distribuição de todas as variáveis do *baseline*. O último pressuposto da RDD pode ser visto como uma extensão da suposição de permutabilidade e sugere que qualquer descontinuidade na probabili-

dade de resposta pode ser atribuída unicamente à exposição. Vale destacar que tais pressupostos são considerados fracos, podendo ser verificados através de análises gráficas ou testes estatísticos^{46,47}.

Em estudos que avaliam a EV, por exemplo, o critério (ou regra de atribuição) que torna um indivíduo elegível a receber a vacina é, em geral, a idade. Neste sentido, indivíduos que estão acima de um limiar de idade, previamente definido, são considerados elegíveis à intervenção. Portanto, neste tipo de estudo, a idade seria a nossa variável de atribuição. O uso da regressão descontínua em estudos sobre EV é ainda incipiente, no entanto, é possível citar alguns trabalhos recentes que fizeram uso deste tipo de desenho de estudo. Frio e França⁴⁹, por exemplo, utilizaram a RDD *fuzzy* para avaliar se a vacinação contra o HPV afeta o início da vida sexual de meninas na faixa de idade próxima ao ponto de corte (14 anos) que é definido pela campanha pública de vacinação⁴⁹. Os autores também investigaram se as adolescentes que já haviam iniciado a vida sexual, pararam de usar preservativos por terem tomado a vacina⁴⁹. Os estudos de Van Ourti e Bouckaert⁵⁰ e Anderson et al.⁵¹, utilizaram RDD para avaliar a efetividade da vacina contra o vírus influenza. No estudo de Van Ourti e Bouckaert⁵⁰, os autores estimaram o impacto do programa de vacinação holandês sobre o uso de medicamentos, consultas ambulatoriais, hospitalização e mortalidade aos 65 anos (ponto de corte) e concluíram que houve um aumento nas taxas de vacinação, mas não encontraram uma relação com uma possível redução nas taxas de hospitalização ou mortalidade na população analisada. Já no estudo de Anderson et al.⁵¹, os autores avaliaram a efetividade da vacina na redução de hospitalizações e mortalidade entre idosos na faixa dos 65 anos (ponto de corte) e concluíram que houve um aumento nas taxas de vacinação, mas não encontraram uma relação com uma possível redução nas taxas de hospitalização ou mortalidade na população analisada.

A aplicação da RDD para avaliação da efetividade das vacinas para COVID-19 foi discutida previamente⁵², mas sua aplicação é ainda incipiente^{53,54}. A RDD foi utilizada ainda em 2020 para avaliar se a vacinação BCG, aplicada para proteger contra a tuberculose, poderia reduzir a infecção pela COVID-19⁵⁵. No entanto, não foi encontrada associação entre maior cobertura vacinal com a BCG e menor chance de infecção pela COVID-19 idade-específica utilizando dados em cinco países aplicando este desenho⁵⁵. Na

Inglaterra, avaliou-se a efetividade da primeira dose da vacina contra a COVID-19 utilizando a idade, definida como critério de prioridade para a vacina nesse país, como variável de atribuição ao tratamento⁵³. Outro estudo avaliou a efetividade da vacinação contra COVID-19 nas taxas de hospitalização para a doença em Nova Iorque, também aplicando o critério etário como variável de atribuição⁵⁴. No entanto, vale ressaltar que faixas de idade bastante amplas podem violar os pressupostos da RDD e devem ser verificadas.

Vacinas em uso e com potencial de uso no Brasil

As vacinas para COVID-19 desenvolvidas até o momento (utilizando dados atualizados em 08 de setembro de 2021) são baseadas em quatro tecnologias principais: 1) vacinas de vírus SARS-CoV-2 inativado (CoronaVac); 2) vacinas recombinantes que utilizam vetor viral adenovírus expressando a proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 (a vacina Janssen utiliza adenovírus humano e a Vaxzevria utiliza adenovírus de chimpanzé); 3) vacinas de RNA mensageiro (RNAm) que codifica a proteína S do SARS-CoV-2 (Comirnaty); e 4) vacinas de unidades proteicas, que utilizam nanopartículas da proteína S do SARS-CoV-2 ou fragmentos desta proteína (Novavax)⁵⁶.

O Quadro 1 apresenta algumas características das quatro vacinas autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso emergencial ou definitivo no país até setembro de 2021. São elas, Vaxzevria (ChAdOx1-S; Oxford–AstraZeneca–Fiocruz, produzida em parceria com a Serum Institute of India), CoronaVac (Butantan/Sinovac Biotech), Comirnaty (Pfizer/BioNTech/Wyeth) e Janssen-Cilag (Johnson & Johnson). Todas são indicadas para pessoas com 18 anos ou mais, exceto a Comirnaty, com uso autorizado para maiores de 12 anos, e possuem esquema vacinal de duas doses, exceto a Janssen, com aplicação em dose única. A Vaxzevria teve a administração interrompida temporariamente entre gestantes e puérperas.

Até o momento não se recomenda a administração simultânea das vacinas para COVID-19 com as demais vacinas do calendário nacional de imunização para melhor monitoramento de eventos adversos pós-vacinação e devido ao desconhecimento sobre a possibilidade de competição antigênica.

Já a administração de doses adicionais ou intercambialidade entre diferentes vacinas tem sido debatida e eventualmente recomendada em

situações específicas (e.g., gestantes e imunossuprimidos). Embora atraente como política de saúde pública, a combinação de vacinas aguarda comprovação de eficácia e efetividade. O *Center for Disease Control Prevention* (CDC/EUA) e o *Public Health England* preconizam apenas em situações excepcionais de falta de vacinas. No Brasil, baseado na possível associação de vacinas de vetor viral com raros eventos trombóticos⁵⁷, a combinação está indicada para gestantes que receberam a primeira dose de Vaxzevria, sendo indicada a segunda dose com Comirnaty ou CoronaVac. Pelo mesmo motivo, alguns países da Europa e Canadá têm recomendado a segunda dose com vacinas de RNAm para pessoas com menos de 55 anos que receberam a primeira dose com Vaxzevria^{58,59}. Considerando a mudança de diretrizes nesses países, os dados sobre a EV combinada serão conhecidos em breve.

Dados existentes e acessíveis no Brasil – Limitações e possibilidades

Em um contexto de ampliação da vacinação, há crescente necessidade de respostas rápidas sobre questões cruciais para orientar programas de vacinação. Dentre essas, destacam-se (1) o efeito de novas variantes do vírus sobre a efetividade das vacinas, (2) o intervalo ótimo entre doses, (3) o efeito das vacinas em infecção assintomática em contraste com a doença grave, (4) o declínio da imunidade ao longo do tempo e (5) a necessidade ou utilidade de combinação de diferentes vacinas ou de doses de reforço. Nesse contexto, o uso de dados provenientes de grandes bases de dados rotineiramente coletados pelo sistema de saúde, associado a métodos apropriados de análise, tem sido uma das soluções apresentadas em diversos países. Para qualquer alternativa de investigação escolhida, tanto estudos observacionais clássicos quanto o uso de desenhos quase-experimentais, requer boa qualidade de informação, seja relativa ao status de vacinação de cada indivíduo, sejam os seus desfechos de saúde, sejam covariáveis necessárias.

A Escócia, com o início da pandemia, construiu um grande sistema integrado de dados⁶⁰, que vem sendo amplamente utilizado para estudos epidemiológicos e clínicos relacionados à COVID-19 e, atualmente, para avaliação da efetividade de vacinas BNT162b2⁶¹. Em Israel, um estudo de seguimento utilizou bases de dados de quatro organizações de saúde que cobrem mais de metade da população para combinar informações do histórico de saúde, resultados de teste

Quadro 1. Características das vacinas em uso no Brasil em setembro de 2021.

Vacina	Doses aplicadas (%)	Intervalo entre doses (semanas)	Soroconversão (%)	Eficácia (% de proteção)	Efetividade geral
CoronaVac	68.697.598 (33,8)	2 a 4	92 (14 dias) e 97 com 28 d	77,96 (para casos sintomáticos com assist. ambulatorial ou hospitalar)	NA
Vaxzevria	91.054.329 (44,8)	até 12	> 98 após a 1ª dose e > 99 após a 2ª dose	73,43% na população geral e entre pessoas com comorbidades	NA
Comirnaty	38.820.038 (19,1)	12	NA	92,6% após 1ª dose e 95,0% após 2ª dose	Trabalhadores da saúde = 80% 1ª dose e 90% 2ª dose Idosos > 70 anos = 80% (redução hospitalização) e 85% (redução óbito) População geral = 97% (casos sintomáticos, necessidade de hospitalização e óbito)
Janssen	4.674.271 (2,3)	Dose única	NA	66,9% após 14 dias e 66,1% após 28 dias. Na prevenção de casos graves a eficácia foi de 76,7% após 14 dias e 85,4% após 28 dias. ⁶⁴	NA

Fonte: Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19^{56,64}.

RT-PCR, dados ambulatoriais, de hospitalização e de vacinação para estimar a efetividade da primeira e segunda doses da vacina BNT162b2 para proteção à infecção, COVID-19 sintomática, hospitalização, doença grave e óbito⁶². Fora do círculo dos países desenvolvidos, o Chile apresentou um grande estudo de efetividade da principal vacina em uso no país (a CoronaVac) utilizando também bases de dados nacionais rotineiramente coletados¹³. No Brasil, dois estudos de efetividade com base em dados de rotina foram conduzidos utilizando-se de abordagem caso-controle. O primeiro, entre profissionais de saúde de Manaus⁴ e o outro com a população idosa do estado de São Paulo¹¹, ambos avaliando a efetividade da CoronaVac, ou da CoronaVac e Vaxzevria, em todo o país⁵.

No Brasil, uma série de bases registram e disponibilizam, de forma completa ou parcial,

dados potencialmente úteis para estudos de efetividade das vacinas contra COVID-19. De particular interesse, estão as bases com dados individuais e identificados ou pseudoanonimizados, permitindo análises que reúnem diferentes marcadores de exposição e desfechos, além de covariáveis relevantes. Infelizmente não dispomos de um sistema unificado com todas as informações relevantes e necessárias, já que estas encontram-se dispersas em diferentes registros.

A seguir, descrevemos sucintamente as bases disponíveis até o momento. No primeiro grupo, estão bases de dados criadas ou estendidas para registrar eventos relacionados à COVID-19, enquanto as demais são de uso regular e incluem informações importantes para estudos relacionados à COVID-19. Todas disponibilizam dicionários e alguns dados abertos no site OpenDataSUS.

Bases geradas para eventos relacionados à COVID-19

a) *Campanha Nacional de Vacinação contra COVID-19*: Contém dados demográficos (idade, sexo, raça/cor da pele, local de residência) e sobre vacinação (data da administração das doses das vacinas, tipo de vacina, lote, local de administração da vacina) (Disponível em: <https://opendata-sus.saude.gov.br/dataset/COVID-19-vacinacao>).

b) *Notificações de Síndrome Gripal*: Os dados são oriundos do sistema e-SUS NOTIFICA, que foi desenvolvido para registro de casos de Síndrome Gripal (SG) suspeitos de COVID-19. São registrados dados sociodemográficos (idade, sexo, raça/cor e ocupação, segundo a Classificação Brasileira de Ocupação, obrigatória apenas para os profissionais de saúde) e clínico-epidemiológicos (tipo de teste realizado e seu resultado, evolução, classificação final, tipo de sintoma e condições clínicas associadas). Há também informação do local de residência do paciente e do local de notificação (estado e município), assim como as datas de início dos sintomas, notificação e realização de testes (Disponível em: <https://opendata-sus.saude.gov.br/dataset/casos-nacionais>).

c) *Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) 2020 e 2021*: A notificação de hospitalizações e óbitos por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é compulsória no Brasil e os registros são armazenados no banco de dados informatizado SIVEP-Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe). A base inclui dados sociodemográficos (data de nascimento, sexo, raça/cor, escolaridade) e clínico-epidemiológicos (sinais e sintomas, condições clínicas associadas, tipo de teste realizado e seu resultado, evolução, classificação final, utilização de ventilação mecânica, admissão em leito de UTI, entre outros). Há também informação do local de residência do paciente e do local de notificação (estado e município), unidade de saúde de admissão, assim como as datas de início dos sintomas, admissão, alta ou óbito, notificação e realização de testes (Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>; <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>)

Dados já regularmente coletados e que podem ser fonte de desfechos para COVID-19

a) *Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS)*: Por meio desse sistema, obtém-se acesso às Autorizações de Internação Hospita-

lar (AIH) solicitadas e autorizadas no período do estudo;

b) *Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)*: acesso às Declarações de Óbitos (D.O.) registradas no SIM mensalmente, independente de revisão ou crítica, registradas no período do estudo. A atualização pode ser mensal, mediante acesso aos arquivos no formato nativo de disseminação do DataSUS (.dbc), com os dados completos contidos na DO. Essas informações são importantes para monitorar a redução de óbitos em decorrência da vacinação. Entretanto, o registro de mortalidade revisado apresenta atraso de pelo menos seis meses, o que impõe limitação para seu uso em avaliação de efetividade vacinal em tempo oportuno.

Integração de Dados (Linkage)

No contexto do ecossistema de dados de saúde brasileiros, o uso isolado das bases anteriormente mencionadas é, em geral, insuficiente para uma apreciação válida da efetividade de vacinas, já que variáveis relevantes se encontram distribuídas em diferentes bases de dados. Por exemplo, temos uma base que nos fornece informações das doses de vacinas de cada indivíduo, idade sexo, entre outros, porém para saber se este indivíduo foi infectado ou se tornou um caso clínico de COVID-19, é necessário o uso de outras bases de dados. Nesse sentido, estratégias de vinculação dessas diferentes bases permitem a captação e incorporação de informações relevantes que estão disponíveis em apenas uma das bases, ou cuja qualidade de registro e grau de completude varia entre elas. Este processo traz novas possibilidades de investigação com as bases de dados nacionais⁶³ e novas perspectivas na investigação em saúde, e em particular nos estudos de avaliação de EV.

O objetivo da integração de bancos de dados é encontrar registros de um mesmo indivíduo em diferentes bases de dados de forma a combinar as diversas informações de cada uma delas. Na presença de uma variável identificadora unívoca entre as bases, emprega-se o método determinístico e relacionam-se os registros através da comparação desta variável nas diferentes bases. Na ausência de uma variável dessa natureza, emprega-se o método de relacionamento probabilístico (*probabilistic record linkage*), que consiste em estimar a probabilidade de concordância e discordância entre variáveis comuns nos bancos para o processo de pareamento dos registros. Enquanto o método determinístico implica uma única etapa de comparação, o probabilístico pode envolver uma

série de etapas como padronização, blocagem e pareamento.

Conclusões e recomendações

Em um contexto complexo e dinâmico que tem caracterizado o desenvolvimento dessa pandemia, os estudos de efetividade vacinal ganham importância, como parte dos recursos possíveis para gerar evidências que subsidiem decisões relevantes necessárias ao controle da pandemia.

Embora seja importante destacar os resultados de eficácia das vacinas contra a COVID-19, compreender a EV é uma tarefa mais complexa, especialmente em um contexto de pandemia com número reduzido de doses disponíveis, vários tipos de vacinas e o surgimento e circulação de diferentes cepas do vírus SARS-CoV-2. Os estudos observacionais clássicos, em especial o caso-controle com teste-negativo e os estudos longitudinais, têm sido abordagens bastante utilizadas pela sua praticidade, como também pelos seus desenhos serem amplamente conhecidos e seus métodos analíticos estarem padronizados em diversos softwares. Os estudos quase-experimentais (ou experimentos naturais) enquanto sejam estritamente observacionais, incluem uma série diversificadas de desenhos, que buscam reduzir a chance de vieses introduzidos pela vacinação não aleatória, já que no mundo real a decisão de vacinar-se ou não depende de fatores diversos e não aleatórios.

Há uma gama de cenários nos quais estudos quase-experimentais podem ser usados para avaliação de vacinas. A possibilidade de utilização de dados com atribuição exógena, sem a exigência de dados prioritariamente de boa qualidade, evita as fontes de vieses e torna os desenhos quase-experimentais uma ótima opção para a avaliação da efetividade das vacinas contra a COVID-19. Métodos como as ITS, usando dados

agregados, PS, DD, Variável Instrumental e RDD, no nível individual, poderiam ser empregados na avaliação da efetividade destas vacinas. Entretanto a sua ampla utilização enfrenta uma série de limitações. Por exemplo, o PS por ter como principal limitação o fato de controlar apenas variáveis medidas, está dependente da disponibilidade de bases de dados com covariáveis, nem sempre disponíveis. Variáveis Instrumentais, podem não necessariamente ser boas opções para a análise, visto que seus pressupostos podem ser facilmente violados, dada a dificuldade de obtenção de bons instrumentos em um contexto de constantes mudanças nos critérios de elegibilidade e rápida expansão da cobertura vacinal.

A avaliação da EV para a COVID-19, ainda que estimada por métodos quase-experimentais, ainda deve levar em conta outras fontes de variação que podem atrapalhar a obtenção de medidas de efeito não enviesadas, tais como: 1) a introdução de diferentes cepas do SARS-CoV-2, 2) administração de diferentes vacinas e de múltiplas estratégias de imunização (número e intervalo de tempo entre doses e combinação de vacinas); 3) estágio da epidemia em cada local avaliado; e 4) dificuldades nos registros de coleta nos diferentes municípios brasileiros.

Nessa revisão apresentamos o imenso leque de opções que existe para o investigador interessado em acompanhar a EV em populações, em particular as vacinas para COVID-19. O ecossistema de dados disponíveis é crucial para a escolha da melhor ou melhores estratégias avaliativas. Deve ficar claro que qualquer que seja a opção escolhida, esta encontra limitações e eventualmente não consegue satisfazer a todos os pressupostos. Cabe ao investigador escolher as estratégias analíticas que melhor se adequem ao seu contexto e que sejam as mais robustas possíveis, e sempre incluir testes de sensibilidade que corroborem (ou não) os seus achados.

Colaboradores

JM Pescarini, CSS Teixeira, EP Cruz, N Ortelan, PFPS Pinto, AJF Ferreira, FJO Alves, EP Pinto Junior, IR Falcão, AS Rocha, NB Silva, RF Ortiz, RC Saavedra, VA Oliveira, RC Ribeiro-Silva, MYT Ichihara, V Boaventura, MB Netto, LRFS Kerr, GL Werneck e ML Barreto participaram da concepção e o delineamento e da análise e interpretação dos dados, da redação do artigo ou a sua revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito; JM Pescarini e CSS Teixeira tiveram igual contribuição como primeira autoria.

Agradecimentos

Agradecemos às equipes da Rede CoVida e Vigivac.

Referências

1. Clemens J, Brenner R, Rao M, Tafari N, Lowe C. Evaluating new vaccines for developing countries: Efficacy or effectiveness? *J Am Med Assoc* 1996; 275:390-397.
2. Saadatian-Elahi M, Horstick O, Breiman RF, Gessner BD, Gubler DJ, Louis J, Parashar UD, Tapia R, Picot V, Zinsou JA, Nelson CB. Beyond efficacy: The full public health impact of vaccines. *Vaccine* 2016; 34:1139-1147.
3. Halloran ME, Haber M, Longini Jr IM, Struchiner C. Direct and Indirect Effects in Vaccine Efficacy and Effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991; 133:323-331.
4. Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, Oliveira SB, Almiron M, Said R, Borg R, Schulz WL, Oliveira RD, Silva PV, Castro DB, Sampaio VS, Albuquerque BC, Ramos TCA, Fraxe SHH, Costa CF, Naveca FG, Siqueira AM, Araújo WN, Andrews JR, Cummings DAT, Ko AI, Croda J. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *Lancet Reg Heal - Am* 2021; 9:100025.
5. Cerqueira-Silva T, Oliveira V de A, Pescarini JM, Bertoldo Júnior J, Machado TM, Flores-Ortiz R, Penna G, Ichihara MY, Barros JV, Boaventura VS, Barreto ML, Werneck GL, Barral-Netto M. Influence of age on the effectiveness and duration of protection in Vaxzevria and CoronaVac vaccines. *medRxiv* 2021.
6. Krammer F. COVID-19 vaccination and immune thrombocytopenia. *Nat Med* 2021; 27:1145-1153.
7. Halloran ME, Struchiner C, Longini Jr IM. Study Designs for Evaluating Different Efficacy and Effectiveness Aspects of Vaccines. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 789-803.
8. Sofia Arriola C, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA, Horoch MV, Olalla JEC, Almeida WAF de, Palacios J, Palekar R, Couto P, Descalzo M, Roperó-Álvarez AM. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults - Data from South America, 2013-2017. A test negative design. *Vaccine X* 2019; 3:1-8.
9. Castilla J, Martínez-Artola V, Salcedo E, Martínez-Baz I, Cenoz MG, Guevara M, Alvarez N, Irisarri F, Morán J, Barricarte A. Vaccine effectiveness in preventing influenza hospitalizations in Navarre, Spain, 2010-2011: Cohort and case-control study. *Vaccine* 2012; 30:195-200.
10. World Health Organization (WHO). *Evaluation of COVID-19 Vaccine Effectiveness*. Geneva: WHO; 2021.
11. Ranzani OT, Hitchings M, Dorion Nieto M, D'Agostini TL, Paula RC de, Paula OF de, Villela EF de M, Torres MSS, Oliveira SB de, Schulz W, Almiron M, Said R, Oliveira RD de, Silva PV da, Araújo WN de, Andrews JR, Cummings DAT, Ko AI, Croda J. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P.1 variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil: A test-negative case-control study. *BMJ* 2021; 374:1-43.

12. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385:585-594.
13. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385:875-884.
14. Hall V, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, Wellington E, Stowe J, Gilson N, Atti A, Islam J, Karagiannis I, Munro K, Khawan J, Chand MA, Brown CS, Ramsay M, Lopez-Bernal J, Hopkins S. Effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection and COVID-19 vaccine coverage in healthcare workers in England, multicentre prospective cohort study (the SIREN Study). *SSRN Electron J* 2021.
15. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, Bedston S, Beggs J, Bradley D, Chuter A, Lusignan S de, Docherty A, Ford D, Hobbs R, Mark J, Katikireddi SV, Marple J, McCowan C, McGagh D, McMenamin J, Moore E, Murray JLK, Pan J, Ritchie L, Shah SA, Stock S, Torabi F, Tsang RSM, Wood R, Woolhouse M, Sheikh A. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. *SSRN Electron J* 2021.
16. Lopez Bernal JA, Andrews N, Amirthalingam G. The Use of Quasi-experimental Designs for Vaccine Evaluation. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1769-1776.
17. Linden A. Conducting interrupted time-series analysis for single- and multiple-group comparisons. *Stata J* 2015; 15:480-500.
18. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: A tutorial. *Int J Epidemiol* 2016; 0:1-8.
19. Hungerford D, Vivancos R, Read JM, Iturriza-Gómara M, French N, Cunliffe NA. Rotavirus vaccine impact and socioeconomic deprivation: An interrupted time-series analysis of gastrointestinal disease outcomes across primary and secondary care in the UK. *BMC Med* 2018; 16:1-14.
20. Silaba M, Ooko M, Bottomley C, Sande J, Benamore R, Park K, Ignas J, Maitland K, Mturi N, Makumi A, Otiende M, Kagwanja S, Safari S, Ochola V, Bwanaali T, Bauni E, Gleeson F, Knoll MD, Adetifa I, Marsh K, Williams TN, Kamau T, Sharif S, Levine OS, Hammit LL, Scott JAG. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of radiologically-confirmed pneumonia and clinically-defined pneumonia in Kenyan children: an interrupted time-series analysis. *Lancet Glob Heal* 2019; 7:e337-e346.
21. Handley MA, Lyles CR, McCulloch C, Cattamanchi A. Selecting and Improving Quasi-Experimental Designs in Effectiveness and Implementation Research. *Annu Rev Public Health* 2018; 39:5-25.
22. Carmo GMI Do, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, Oliveira WK de, Cortez-Escalante JJ, Lopman B, Flannery B, Oliveira LH de, Carmo EH, Patel M. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: A time-series analysis. *PLoS Med* 2011; 8:11.
23. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CMS, Brandileone MC de C, Almeida SCG, Toscano CM, Bierrenbach AL. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. *Hum Vaccines Immunother* 2016; 12:285-292.
24. Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, Li R, Yin R, Weintraub ES, Fireman BH, Lieu TA, Nordin JD, Glanz JM, Baxter R, Jacobsen SJ, Broder KR, Lee GM. Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: Proof-of-concept in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am J Epidemiol* 2009; 171:177-188.
25. Uddin MJ, Shamsuzzaman M, Horng L, Labrique A, Vasudevan L, Zeller K, Chowdhury M, Larson CP, Bishai D, Alam N. Use of mobile phones for improving vaccination coverage among children living in rural hard-to-reach areas and urban streets of Bangladesh. *Vaccine* 2016; 34:276-283.
26. Raymond S, Li L, Taioli E, Nash D, Liu B. The effect of the Affordable Care Act dependent coverage provision on HPV vaccine uptake in young adult women, National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2016. *Prev Med (Baltim)* 2021; 148:1-8.
27. Wing C, Simon K, Bello-Gomez RA. Designing Difference in Difference Studies: Best Practices for Public Health Policy Research. *Annu Rev Public Health* 2018; 39:453-469.
28. Fredriksson A, Oliveira GM de. Impact evaluation using Difference-in-Differences. *RAUSP Manag J* 2019; 54:519-532.
29. Athey S, Imbens GW. Identification and Inference in Nonlinear Difference-in-Differences Models. *Econometrica* 2006; 74:431-497.
30. Lee M jae, Kang C. Identification for difference in differences with cross-section and panel data. *Econ Lett* 2006; 92:270-276.
31. Goodman-bacon A, Marcus J. Using Difference-in-Differences to Identify Causal Effects of COVID-19 Policies. *Surv Res Methods* 2020; 14:153-158.
32. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46:399-424.
33. Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: A systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:1128-1135.
34. Thoemmes F, Ong AD. A Primer on Inverse Probability of Treatment Weighting and Marginal Structural Models. *Emerg Adulthood* 2016; 4:40-59.
35. Coles C, Zell E, Chen W-J, Richardson A, Arnold J, Fairchok M, Schofield C, Clair KJS, Danaher P, Rajnik M, McDonough E, Mor D, Ridore M, Burgess T, Millar E, Jackson HM. Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness Among Highly Immunized United States Military Members and Beneficiaries: Utilization of Propensity Score Matching. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:S149.
36. Nation ML, Moss R, Spittal MJ, Kotsimbos T, Kelly PM, Cheng AC. Influenza vaccine effectiveness against influenza-related mortality in Australian hospitalized patients: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2021; 72:99-107.

37. Walzer P, Estève C, Barben J, Menu D, Cuenot C, Manckoundia P, Putot A. Impact of influenza vaccination on mortality in the oldest old: A propensity score-matched cohort study. *Vaccines* 2020; 8:1-9.
38. Hungerford D, Vivancos R, Read JM, Bonnett LJ, Bar-Zeev N, Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA, Frech N. Mitigating bias in observational vaccine effectiveness studies using simulated comparator populations: Application to rotavirus vaccination in the UK. *Vaccine* 2018; 36:6674-6682.
39. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrisnan AJ. FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med (NY)* 2021 13(8):979-992.
40. Cousens S, Hargreaves J, Bonell C, Armstrong B, Thomas J, Kirkwood BR, Hayes R. Alternatives to randomisation in the evaluation of public-health interventions: Statistical analysis and causal inference. *J Epidemiol Community Health* 2009; 65:576-581.
41. Wong K, Campitelli MA, Stukel TA, Kwong JC. Estimating influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly patients using the instrumental variable analysis method. *Arch Intern Med* 2012; 172:484-491.
42. Chakrabarti A, Grépin KA, HELLERINGER S. The impact of supplementary immunization activities on routine vaccination coverage: An instrumental variable analysis in five low-income countries. *PLoS One* 2019; 14:1-11.
43. Staiger D, Stock JH. Instrumental Variables Regression with Weak Instruments. *Econom Soc* 1997; 65:557-586.
44. Bor J, Moscoe E, Mutevedzi P, Newell ML, Bärnighausen T. Regression discontinuity designs in epidemiology: Causal inference without randomized trials. *Epidemiology* 2014; 25:729-737.
45. Sekhon JS, Titiunik R. Understanding Regression Discontinuity Designs As Observational Studies. *Obs Stud* 2017; 3:174-182.
46. Moscoe E, Bor J, Bärnighausen T. Regression discontinuity designs are underutilized in medicine, epidemiology, and public health: A review of current and best practice. *J Clin Epidemiol* 2015; 68:132-143.
47. Oldenburg CE, Moscoe E, Bärnighausen T. Regression Discontinuity for Causal Effect Estimation in Epidemiology. *Curr Epidemiol Reports* 2016; 3:233-241.
48. Smith LM, Lévesque LE, Kaufman JS, Strumpf EC. Strategies for evaluating the assumptions of the regression discontinuity design: A case study using a human papillomavirus vaccination programme. *Int J Epidemiol* 2017; 46:939-949.
49. Frio GS, França MTA. Human papillomavirus vaccine and risky sexual behavior: Regression discontinuity design evidence from Brazil. *Econ Hum Biol* 2021; 40:1-10.
50. Van Ourti T, Bouckaert N. The Dutch influenza vaccination policy and medication use, outpatient visits, hospitalization and mortality at age 65. *Eur J Public Health* 2021; 30:275-280.
51. Anderson ML, Dobkin C, Gorry D. The effect of influenza vaccination for the elderly on hospitalization and mortality an observational study with a regression discontinuity design. *Ann Intern Med* 2020; 172:445-452.
52. Basta NE, Halloran ME. Evaluating the effectiveness of vaccines using a regression discontinuity design. *Am J Epidemiol* 2019; 188:987-990.
53. Bermingham C, Morgan J, Ayoubkhani D, Glickman M, Islam N, Sheikh A, Sterne J, Walker AS, Nafilyan V. Estimating the effectiveness of first dose of COVID-19 vaccine against mortality in England: a quasi-experimental study. *medRxiv* 2021.07.12.21260385; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.12.21260385>
54. Greene SK, Levin-Rector A, McGibbon E, Greene SK, Levin-Rector A, McGibbon E, Baumgartner J, Deviney K, Ternier A, Sell J, Kahn R, Kishore N. Reduced COVID-19 Hospitalizations among New York City Residents Following Age-Based SARS-CoV-2 Vaccine Eligibility: Evidence from a Regression Discontinuity Design. *medRxiv* 2021.06.30.21259491; DOI <http://doi.org/10.1101/2021.06.30.21259491>
55. Fukui M, Kawaguchi K, Matsuura H. Does TB Vaccination Reduce COVID-19 Infection? No Evidence from a Regression Discontinuity Analysis. *medRxiv* 2020.04.13.20064287; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064287>
56. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Plano Nacional de Operacionalização da Vacina contra a Covid-19*. Brasília: MS; 2021.
57. Brasil. *Trata-se de atualização das referentes a vacinação contra a covid-19 em gestantes e puérperas até 45 dias pós-parto*. Nota Técnica nº 2/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. 1.1. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde (MS); 2021.
58. Reuters. *German experts say under 60s should not get second AstraZeneca vaccine*. 2021. [cited 2021 Set 7]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-germany-astrazenec-idUSKBN2BO6KZ>.
59. Reuters. *France recommends second mRNA COVID-19 dose for under- 55s who got first dose with Astra*. 2021. [cited 2021 Set 7]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-germany-astrazenec-idUSKBN2BO6KZ>.
60. Simpson CR, Robertson C, Vasileiou E, McMena-min J, Gunson R, Ritchie LD, Woolhouse M, Morrice L, Kelly D, Stagg HR, Marques D, Murray J, Sheikh A. Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II): Protocol for an observational study using linked Scottish national data. *BMJ Open* 2020; 10:1-7.
61. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, Bedston S, Beggs J, Bradley D, Chuter A, Lusignan S de, Docherty AB, Ford D, Hobbs R, Joy M, Katikireddi SV, Marple J, McCowan C, McGagh D, McMenamin J, Moore E, Murray JLK, Pan J, Ritchie L, Shah AS, Stock S, Torabi F, Tsang RSM, Wood R, Woolhouse M, Robertson C, Sheikh A. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021; 397:1646-1657.

62. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021; 397:1819-1829.
63. Sanni Ali M, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, Santos DB dos, Ramos D, Bispo N, Raynal F, Canuto V, Almeida B de A, Fiaccone RL, Barreto ME, Smeeth L, Barreto ML. Administrative data linkage in Brazil: Potentials for health technology assessment. *Front Pharmacol* 2019;10:1-20.
64. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser ME, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Douoguih M. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:2187-2201.

Artigo apresentado em 21/09/2021

Aprovado em 29/09/2021

Versão final apresentada em 01/10/2021

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva