

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

**A EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DE MORTES
EM PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES COM
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 NO
BRASIL: UM ESTUDO NACIONAL DE COORTE RETROSPECTIVA**

PABLO COSTA CORTÊZ

MANAUS

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

PABLO COSTA CORTÊZ

**A EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DE MORTES
EM PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES COM
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 NO
BRASIL: UM ESTUDO NACIONAL DE COORTE RETROSPECTIVA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Imunologia, área de concentração: Pesquisa Clínica e Análise de Dados em Imunologia.

ORIENTADOR: Prof^o Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

COORIENTADOR: Prof^a Dr^a. Roberta Lins Gonçalves

MANAUS

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

C828e Cortêz, Pablo Costa
A Efetividade da Imunização na Redução de Mortes em Pacientes com Doenças Cardiovasculares com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 no Brasil: Um Estudo Nacional de Coorte Retrospectiva / Pablo Costa Cortêz . 2023
59 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Coorientadora: Roberta Lins Gonçalves
Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. Vacinação . 2. Hospitalização. 3. Síndrome Respiratória Aguda Grave . 4. Vacinas contra COVID-19. 5. Morte . I. Lopes, Antônio Luiz Ribeiro Boechat. II. Universidade Federal do Amazonas III.
Título

PABLO COSTA CORTÊZ

A EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DE MORTES EM PACIENTES
COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA
AGUDA GRAVE POR COVID-19 NO BRASIL: UM ESTUDO NACIONAL DE
COORTE RETROSPECTIVA.

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas como requisito final para obtenção do título de Doutor em Imunologia. Área de concentração: Pesquisa clínica e Análise de Dados em Imunologia.

BANCA EXAMINADORA

PROFº DR. ANTÔNIO LUIZ RIBEIRO BOECHAT LOPES

Universidade Federal do Amazonas

PROFº DR. DAVID ARNAUD SOARES

Hospital Universitário Getúlio Vargas

PROFº DR. GUILHERME PEIXOTO TINOCO ARÊAS

Universidade Federal do Amazonas

PROFº DR. JOSÉ WILSON DO NASCIMENTO CORRÊA

Universidade Federal do Amazonas

PROFº ROBSON LUIS OLIVEIRA DE AMORIM

Universidade Federal do Amazonas

AGRADECIMENTOS

Com muita honra, apresento os meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Primeiramente, agradeço a Deus, a Maria e aos meus anjos da guarda, pela proteção e orientação constantes em minha jornada.

Aos meus amados pais, Raul da Rocha Cortêz e Tereza Jacqueline Costa Cortêz, devo a minha existência a base sólida em que construí minha vida e minha carreira. O amor, apoio, educação e compreensão de vocês foram fundamentais em cada etapa do meu percurso.

Ao meu orientador, Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes, e à minha orientadora, Dr^a. Roberta Lins Gonçalves, a minha gratidão pela sua orientação sábia e paciente, e pelo compromisso inabalável com a excelência acadêmica. Obrigado por me tornar uma pessoa e profissional melhor.

Agradeço ao Ministério da Educação, pela promoção e suporte à pesquisa e ao desenvolvimento científico no nosso país. À Universidade Federal do Amazonas, minha segunda casa, sou grato pela oportunidade de aprender e crescer em um ambiente tão estimulante e acolhedor.

Expresso minha gratidão ao Programa de Imunologia Básica e Aplicada, cujo apoio e suporte foram inestimáveis. Agradeço aos secretários e docentes, que trabalham incansavelmente para tornar nosso ambiente acadêmico produtivo e enriquecedor.

Agradeço também à CAPES, cuja bolsa de doutorado sanduíche me permitiu vivenciar uma experiência única e enriquecedora na Harvard Medical School/Spaulding Rehabilitation Hospital.

Por fim, agradeço à FAPEAM pelo apoio, que desempenhou um papel crucial na conclusão deste trabalho.

A todos vocês, minha profunda gratidão. Cada um de vocês contribuiu de maneira significativa para a minha jornada e para a realização deste doutorado.

Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.

Augusto Branco

RESUMO

Introdução: No Brasil, devido ao alto percentual de indivíduos com Doenças Cardiovasculares (DCV) que desenvolveram Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 (SRAG/COVID-19), ainda é relevante analisar as melhores intervenções capazes de reduzir a gravidade e a mortalidade da doença. Apesar do desenvolvimento de novos medicamentos contra a COVID-19, as vacinas ainda são a melhor opção. Até o momento, nenhum estudo brasileiro analisou a efetividade da vacinação contra a COVID-19 em pacientes com DCV durante os anos de 2021 e 2022. Sendo assim, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a efetividade da vacinação contra a COVID-19 na sobrevida (90 dias) de pacientes hospitalizados com SRAG/COVID-19 que apresentavam DCV no Brasil.

Métodos: Tratou-se de uma coorte retrospectiva observacional nacional. A população alvo foi constituída de indivíduos com DCV, hospitalizados por SRAG/COVID-19 cujos dados estavam disponíveis na plataforma Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIPE). O desfecho primário foi a morte em 90 dias (Tempo-Evento).

Resultados: Foram estudados 263.884 indivíduos, com idade média de 67,5 anos e desvio padrão de $\pm 15,2$ anos. Foi observado que 69,3% dos pacientes com DCV apresentavam outras comorbidades associadas. Entre estas, a diabetes (49,5%) e a obesidade (17,9%) foram as mais prevalentes. Adicionalmente, 39,5% desses pacientes necessitaram de internação em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e 22,5% necessitaram de algum suporte ventilatório durante o curso da doença. Nós observamos por meio do gráfico de Kaplan-Meier, diferenças significativas entre os grupos vacinado e não vacinado, a partir do 30º dia após a vacinação. A vacinação reduziu o risco de óbito em 24% (IRR: 0,76, IC 95%: 0,75-0,77, $p < 0,001$). A segunda dose da vacina e a dose de reforço reduziram o risco de óbito em 18% (IRR: 0,82, IC 95%: 0,81-0,84, $p < 0,001$) e 36% (IRR: 0,64, IC 95%: 0,63-0,66, $p < 0,001$), respectivamente. A primeira dose mostrou uma redução menor, mas ainda significativa, no risco de óbito (IRR: 0,98, IC 95%: 0,96-0,99, $p = 0,021$).

Discussão: Os resultados obtidos reforçam a eficácia da vacinação contra a COVID-19 na redução da mortalidade entre esses pacientes. Observamos diferenças significativas entre os grupos vacinados e não vacinados, que se tornaram mais evidentes a partir do 30º dia após a vacinação. Especificamente, a vacinação resultou em uma diminuição de 24% no risco de óbito nessa população. Além disso, os benefícios da vacinação foram ainda mais evidentes após a administração da segunda dose (redução de 18% no risco de morte) e da dose de reforço (redução de 36% no risco de morte).

Conclusão: A vacinação contra a COVID-19 é eficaz na redução da mortalidade e da necessidade de suporte ventilatório em pacientes com DCV. Isso é especialmente relevante, considerando que esses pacientes representam uma população de alto risco, com maior probabilidade de desenvolver formas graves da doença e consequências adversas. A importância da adesão completa ao esquema vacinal, incluindo a dose de reforço, é enfatizada, uma vez que os benefícios da vacinação se tornam mais evidentes após a administração dessas doses subsequentes.

Palavras Chave: Vacinação; Hospitalização; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Vacinas contra COVID-19; Morte.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, due to the high percentage of individuals with cardiovascular diseases (CVD) who developed Severe Acute Respiratory Syndrome from COVID-19 (SARS/COVID-19), it is still relevant to analyze the best interventions capable of reducing the severity and mortality of the disease. Despite the development of new drugs against COVID-19, vaccines are still the best option. To date, no Brazilian study has analyzed the effectiveness of immunization against COVID-19 in patients with CVD during the years 2021 and 2022. Therefore, the main objective of this study was to evaluate the effectiveness of immunization against COVID-19 in reducing deaths from SARS/COVID-19 in patients with CVD in Brazil. **Methods:** This was a national retrospective observational cohort. The target population consisted of individuals with CVD, hospitalized for SARS/COVID-19 whose data were available on the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-GRIPE) platform. The primary outcome was death within 90 days (Time-Event). **Results:** 263,884 individuals were studied, with an average age of 67.5 years and a standard deviation of ± 15.2 years. It was observed that 69.3% of patients with CVD had other associated comorbidities. Among these, diabetes (49.5%) and obesity (17.9%) were the most prevalent. Additionally, 39.5% of these patients required admission to an intensive care unit (ICU) and 22.5% required some form of ventilatory support during the course of the disease. Vaccination reduced the risk of death by 24% (IRR: 0.76, 95% CI: 0.75-0.77, $p < 0.001$). The second dose of the vaccine and the booster dose reduced the risk of death by 18% (RR: 0.82, 95% CI: 0.81-0.84, $p < 0.001$) and 36% (RR: 0.64, 95% CI: 0.63-0.66, $p < 0.001$), respectively. The first dose showed a smaller, but still significant, reduction in the risk of death (RR: 0.98, 95% CI: 0.96-0.99, $p = 0.021$). **Discussion:** The results obtained reinforce the efficacy of vaccination against COVID-19 in reducing mortality among these patients. We observed significant differences between the vaccinated and unvaccinated groups, which became more evident from the 30th day after vaccination. Specifically, vaccination resulted in a 24% decrease in the risk of death in this population. Furthermore, the benefits of vaccination were even more evident after the administration of the second dose (18% reduction in the risk of death) and the booster dose (36% reduction in the risk of death). **Conclusion:** Vaccination against COVID-19 is effective in reducing mortality and the need for ventilatory support in patients with CVD. This is especially relevant, considering that these patients represent a high-risk population, with a higher likelihood of developing severe forms of the disease and adverse consequences. The importance of full adherence to the vaccination schedule, including the booster dose, is emphasized, as the benefits of vaccination become more evident after the administration of these subsequent doses.

Keywords: Vaccination; Hospitalization; Severe Acute Respiratory Syndrome; COVID-19 Vaccines; Death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do vírus SARS-CoV-2.....	18
Figura 2 - Fluxograma de Busca.....	38
Figura 3 - Gráfico Kaplan Meier – Desfecho Óbito.....	40
Figura 4 - Gráfico Cox Proportional Hazards Ajustado para Esquema Vacinal (Vacinado x Não Vacinado) – Desfecho Óbito.....	43
Figura 5 - Gráfico Cox Proportional Hazards Ajustado para Esquema Vacinal Completo (1ª Dose, 2ª Dose e Dose de Reforço) – Desfecho Óbito.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cronograma de Estudo.....	30
Tabela 2 - Custo Total do Estudo.....	31
Tabela 3 - Dados descritivos da amostra.....	39
Tabela 4 - Riscos Proporcionais de COX ajustado para cor de pele – Desfecho Óbito.....	41
Tabela 5 - Riscos Proporcionais de Cox e Regressão de Poisson ajustados para esquema vacinal de doses – Desfecho Óbito.....	42
Tabela 6 - Regressão de Poisson ajustada para esquema vacinal de doses – Desfecho Suporte Ventilatório.....	43

SIGLAS

APCs	Células Apresentadora de Antígenos
CEP	Conselho de Ética e Pesquisa
CLIA	Quimioluminescência
CK-MB	Creatina Quinase
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DCV	Doenças Cardiovasculares
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FIO2	Fração Inspirada de Oxigênio
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
H1N1	Influenza A
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
KB	Kilobase
MS	Ministério da Saúde
Nm	Nanomômetros
NT-proBNP	Peptídeo Natriurético Cerebral Pró-Cérebro N-terminal
O2	Oxigênio
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PaO2	Pressão Arterial de Oxigênio
RAS	Sistema Renina-Angiotensina
RBD	Domínio de Ligação ao Receptor
SC	Sistema Cardiovascular
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SG	Síndrome Gripal
SPIROS	Standard Protocol Items for Observational Studies
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SRAG/COVID-19	Síndrome Respiratória Aguda Grave causada por COVID-19
SUS	Sistema Único Nacional de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TVP	Trombose Venosa Profunda
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	CAPÍTULO 1	16
2.1	PERGUNTA DE ESTUDO	16
2.2	OBJETIVOS	16
2.2.1	<i>Objetivo Principal</i>	16
2.2.2	<i>Objetivos Secundários</i>	16
2.3	HIPÓTESES	17
2.3.1	<i>Hipótese Primária</i>	17
2.3.2	<i>Hipóteses Secundárias</i>	17
2.4	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.4.1	<i>Fisiopatologia da COVID-19</i>	17
2.4.2	<i>Sinais e Sintomas da COVID-19</i>	19
2.4.3	<i>SRAG por COVID-19</i>	20
2.4.4	<i>O impacto de DCV em indivíduos com SRAG por COVID-19</i>	21
2.4.5	<i>Vacinação contra COVID-19 no Brasil</i>	23
2.5	MÉTODOS	24
2.5.1	<i>Desenho do Estudo</i>	24
2.5.3	<i>Critérios de Inclusão</i>	25
2.5.4	<i>Critérios de Exclusão</i>	28
2.5.5	<i>Variáveis Analisadas</i>	28
2.5.6	<i>Fonte de dados</i>	28
2.5.7	<i>Viés</i>	28
2.5.8	<i>Tamanho do Estudo</i>	29
2.5.9	<i>Dados Faltantes</i>	29
2.5.10	<i>Métodos Estatísticos</i>	29
2.5.11	<i>Cronograma de Estudo</i>	30
2.5.12	<i>Custo Total do Estudo</i>	30
3.	CAPÍTULO 2	32
3.1	RESULTADOS – ARTIGO COMPLETO	32
3.1.1	<i>Introdução</i>	32
3.1.2	<i>Material e Métodos</i>	33
3.1.2.1	<i>Critérios Inclusão e Exclusão</i>	34
3.1.2.2	<i>Variáveis</i>	35
3.1.2.3	<i>Fonte de dados</i>	35

3.1.2.4	<i>Viés</i>	35
3.1.2.5	<i>Tamanho do Estudo</i>	36
3.1.2.6	<i>Dados Faltantes</i>	36
3.1.2.7	<i>Análise Estatística</i>	36
3.1.3	<i>Resultados</i>	37
3.1.4	<i>Discussão</i>	44
3.1.4.1	<i>Fatores de Risco</i>	45
3.1.4.2	<i>Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 – Desfecho óbito</i>	46
3.1.4.3	<i>Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 – Desfecho Suporte Ventilatório</i>	48
3.1.4.4	<i>Limitações e pontos fortes do estudo</i>	50
3.1.5	<i>Conclusão</i>	51
4	CAPÍTULO 3	52
4.1	CONCLUSÃO.....	52
5	CAPÍTULO 4	53
5.1	ASPECTOS DO ESTUDO.....	53
5.1.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	53
5.1.3	DISSEMINAÇÃO DE RESULTADOS.....	53
5.1.4	<i>Limitações</i>	53
5.1.5	<i>Pontos Fortes</i>	53
5.1.6	<i>Generalização dos Resultados</i>	54
5.1.7	<i>Financiamento</i>	54
	REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pela doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) (SRAG/COVID-19), pode ser definida como uma atípica, complexa e heterogênea síndrome de lesão pulmonar aguda que desencadeia quadros de edema pulmonar¹, sendo potencialmente fatal em 40% dos casos². Indivíduos com SRAG/COVID-19 permanecem, em média, de 8 a 14 dias internados antes do óbito³. A pré-existência de Doenças Cardiovasculares (DCV) e/ou fatores de risco associados são fatores agravantes que podem exacerbar a gravidade da doença e elevar em 12 vezes o risco de óbito^{1,4}.

A COVID-19 ocorre pela infecção pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2), que se dá por meio do acoplamento da proteína S (*spike*), localizada na superfície do vírus, com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), que atua como um receptor porta de entrada⁵. Dessa forma, a lesão pulmonar na SRAG/COVID-19 se desenvolve pelo dano viral direto, e pela resposta autoimune do hospedeiro, com reações trombóticas e inflamatórias no pulmão e no coração¹, onde a ECA2 é altamente expressa⁵. Além disso, a alta expressão de ECA2 em pacientes com DCV sugere uma maior suscetibilidade de contrair a infecção, e, subsequentemente, desenvolver quadros de SRAG/COVID-19⁶⁻⁹.

Evidências científicas recentes demonstram que no Brasil, no ano de 2020, dentre 116.343 indivíduos com DCV avaliados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), 61,9% obtiveram diagnóstico de SRAG/COVID-19⁴. Atualmente com 689 mil óbitos por covid-19, o Brasil vigora entre os países com maior número de mortes no mundo^{10,11}. A alta prevalência de SRAG/COVID-19 no ápice da pandemia, causou colapso nacional da rede pública de saúde, no qual apenas o advento da imunização contra a COVID-19 conseguiu modificar esta realidade^{10,11}.

Pesquisas evidenciaram que a imunização contra a COVID-19 é segura e eficaz para prevenir quadros graves, hospitalização, SRAG/COVID-19, e morte contra todas as variantes preocupantes¹²⁻¹⁴. Novos medicamentos para o cuidado de pacientes com COVID-19 também foram capazes de reduzir a mortalidade relacionada a doença. Contudo, as vacinas continuam sendo a melhor opção para a redução de quadros graves^{12,13,15}. Devido à complexidade da SRAG/COVID-19 em indivíduos com DCV, parece relevante compreender melhor o papel das vacinas contra a COVID-19 nesta população. Nenhum

estudo avaliou os efeitos da dose de reforço na imunização em pacientes com DCV e SRAG/COVID-19 no Brasil no período de 2021 e 2022. Considerando a morte por SRAG/COVID-19 um problema de saúde pública e um dos principais motivos de atenção e cuidado em todo o mundo, é essencial que estudos avaliem subpopulações de risco, com maiores chances de desenvolver quadros graves da doença, como por exemplo, os com DCV^{4,5,7,12,15}.

Baseado no exposto, o objetivo principal desse estudo foi avaliar a efetividade da vacinação contra a COVID-19 na sobrevida (90 dias) de pacientes hospitalizados com SRAG/COVID-19 que apresentavam DCV no Brasil.

2. CAPÍTULO 1

2.1 PERGUNTA DE ESTUDO

A pergunta norteadora deste estudo foi: *Qual a efetividade da vacinação para COVID-19 na sobrevida (90 dias) de pacientes hospitalizados com SRAG/COVID-19 que apresentavam DCV no Brasil?*

A pergunta de pesquisa foi elaborada conforme o acrônimo PECOT, para a elaboração de estudos observacionais, sendo:

P – Pacientes: Indivíduos com DCV, hospitalizados por SRAG/COVID-19.

E – Exposição: Vacinação completa contra a COVID-19.

C – Controle: Não vacinados contra a COVID-19.

O – Desfecho: Sobrevida em 90 dias.

T – Tempo: janeiro de 2021 a dezembro de 2022.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 *Objetivo Principal*

O objetivo principal foi avaliar a efetividade da vacinação para COVID-19 na sobrevida de pacientes hospitalizados com SRAG/COVID-19 que apresentavam DCV no Brasil.

2.2.2 *Objetivos Secundários*

Os objetivos secundários desse estudo foram:

- Avaliar diferença na sobrevida de pacientes com DCV que apresentaram SRAG/COVID-19 vacinados e não vacinados.
- Examinar a relação entre o óbito, sexo, comorbidades, faixa etária ≥ 60 , cor da pele, e esquema vacinal entre pacientes com DCV que apresentaram SRAG/COVID-19 vacinados e não vacinados.

- Investigar em pacientes com DCV que apresentaram SRAG/COVID-19 a associação entre o óbito e o esquema vacinal estratificado em 1ª dose, 2ª dose e dose de reforço;
- Analisar em pacientes com DCV que apresentaram SRAG/COVID-19 a relação entre a necessidade de suporte ventilatório e o status de vacinação.

2.3 HIPÓTESES

2.3.1 Hipótese Primária

A hipótese primária deste estudo é que a vacinação para a COVID-19 é efetiva no aumento da sobrevida de pacientes hospitalizados por SRAG/COVID-19 que apresentavam DCV no Brasil, quando comparada à sobrevida dos pacientes não vacinados.

2.3.2 Hipóteses Secundárias

As hipóteses secundárias deste estudo são:

- Existe uma diferença significativa na sobrevivência entre os pacientes vacinados e não vacinados;
- A taxa de mortalidade varia de acordo com sexo, faixa etária ≥ 60 , comorbidades, cor de pele e o esquema vacinal em pacientes com DCV e SRAG/COVID-19;
- O esquema vacinal estratificado em 1ª dose, 2ª dose e dose de reforço possuem um efeito significativo na taxa de mortalidade desses pacientes;
- A necessidade de suporte ventilatório está associada ao status de vacinação.

2.4 REFERENCIAL TEÓRICO

2.4.1 Fisiopatologia da COVID-19

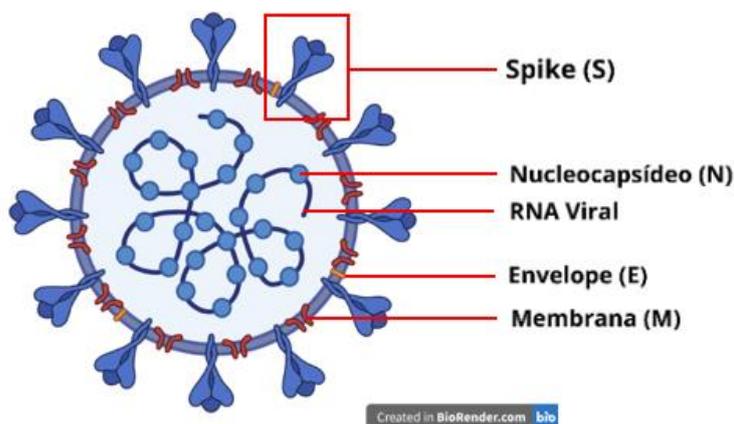
O SARS-CoV-2 (fig.1) é um vírus de RNA fita simples, linear e de polaridade positiva, pertencente à família dos Coronavírus, com aproximadamente 30 kb de comprimento e 40nm a 200nm de diâmetro com forma pleofórmica pode infectar diversas espécies^{16,17}. Os Coronavírus podem ser classificados em famílias gerais α , β , γ , e δ , no qual apenas α e β são transmitidos para humanos, dessa forma, SARS-CoV-2 e MERS-CoV-2 são agrupados na classe β de coronavírus^{16,17}. A partir do sequenciamento genômico do

SARS-CoV-2, evidenciou-se que este está mais relacionado ao SARS-CoV (~79% de similaridade) do que ao MERS-CoV (~50% de similaridade)^{16,18}.

Dentre as proteínas mais importantes do SARS-CoV-2, destaca-se a glicoproteína S (*Spike*) que tem função chave de reconhecimento e ligação celular com receptores de membrana em células hospedeiras, contribuindo para fusão na membrana^{16,17,19}. A proteína S (trimérica classe I TM) sofre diversos rearranjos estruturais uma vez que o vírus interage com a célula hospedeira, permitindo a fusão do vírus com a membrana da célula^{16,18}.

Semelhante a outros coronavírus, a proteína S do SARS-CoV-2 é clivada por proteases celulares nas subunidades S1 e S2^{16,18,20}. O domínio S1 contém o Domínio de Ligação ao Receptor (RBD), que é o principal responsável pela ligação do vírus ao receptor, enquanto o domínio S2 contém principalmente o domínio de repetição heptapeptídica (HR), incluindo HR1 e HR2, que está intimamente relacionado à fusão de vírus.^{16,18,20}

Figura 1. Estrutura do vírus SARS-CoV-2.



Legenda: Ilustração criada no site biorender.com.

Antes de produzir novas proteínas virais, o vírus segue cinco etapas para infectar as células hospedeiras: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação²¹. Nos primeiros dias de infecção, no estágio assintomático, o vírus se liga às células epiteliais da cavidade nasal e se replica imediatamente após o contato inicial²¹⁻²³. A ligação da proteína S e ECA2 firma a penetração do SAR-CoV-2 nas células hospedeiras^{21,22}.

Atualmente sabe-se que a ECA2 é considerada um dos principais receptores para o SARS-CoV-2²¹⁻²³. Dessa forma, a susceptibilidade do hospedeiro no desenvolvimento da doença será determinada pela afinidade do sítio de ligação da proteína S e ECA2²¹⁻²³.

Pesquisas científicas apontam que haja outras moléculas de entrada que podem atuar como receptores de células ou proteases do hospedeiro^{16,21,24}. Essas outras vias adotadas pelo vírus para entrar na mucosa respiratória em seres humanos são: proteases hospedeiras TMPRSS2 e Furina; GRP78 e CD147^{16,21,24}.

Imediatamente após a entrada do vírus na célula ocorre o desnudamento e a replicação viral²⁵. Em resposta disso, cascatas apoptóticas e piroptóticas celulares induzem modificações no epitélio vascular e alveolar, ocasionando o extravasamento de conteúdo celulares²⁵. O sistema imune inato é estimulado pelos Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e pelas Células Apresentadoras de Antígenos (APCs)^{26,27}, enquanto que o sistema imune adaptativo contribui para a eliminação do vírus através da ativação dos linfócitos T citotóxicos (destroem diretamente as células infectadas) e por meio dos linfócitos B (que secretarão anticorpos)²⁸.

O indivíduo uma vez infectado, manifesta de sintomas leves a insuficiência respiratória grave, uma vez que ao se ligar às células epiteliais no trato respiratório, começa a se replicar e migrar para as vias aéreas e entra nas células epiteliais alveolares nos pulmões²⁴. A rápida replicação do vírus nos pulmões pode desencadear uma forte resposta imune comumente chamada de tempestade de citocinas^{24,29}. A síndrome da tempestade de citocinas causa a SRAG e insuficiência respiratória, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19^{24,29,30}. Pacientes com idade avançada (≥ 60 anos) e com doenças pré-existentes graves têm maior risco de desenvolver SRAG, falência múltipla de órgãos e óbito^{24,29-32}.

2.4.2 *Sinais e Sintomas da COVID-19*

A COVID-19 pode se apresentar de forma assintomática e sintomática nos indivíduos^{33,34}. Os casos assintomáticos estão relacionados a respostas autoimune específicas que pode causar ou não pequenos danos teciduais^{33,34}. Clinicamente esses indivíduos não apresentam sinais, sintomas ou até mesmo alterações bioquímicas, sendo muitas vezes a doença detectada apenas por meio de testes laboratoriais^{33,34}. Porém, tanto pacientes no período de incubação quanto pessoas assintomáticas podem disseminar o vírus para outras pessoas^{33,34}.

Em contrapartida pacientes sintomáticos além de disseminarem o vírus podem apresentar quadros que variam de uma Síndrome Gripal (SG) comum para SRAG, alguns

chegam a apresentar até mesmo pneumonias de diferentes graus³⁵. Entretanto, os sinais e sintomas mais relatados são: febre, tosse, congestão nasal, fadiga, dispneia, saturação de oxigênio (O₂) ≤ 93%, frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto, pressão arterial de oxigênio (PaO₂) /fração inspirada de oxigênio (FIO₂) < 300, taquicardia, além de linfopenia e edema alveolar^{36,37}

O que dificulta o processo diagnóstico é a similaridade dos sinais e sintomas com outras SG, na prática clínica geralmente a dispneia e febre têm sido utilizadas como diferenciadores não confiáveis^{38,39}. Também existem relatos de sintomas mais difíceis de se mensurar, como a perda do olfato (anosmia), diminuição do olfato (hiposmia) e a perda do paladar (ageusia)^{38,39}. Alguns estudos propõem que a anosmia (perda total do olfato), hiposmia (diminuição parcial do olfato) e ageusia (perda total do paladar) sejam incluídas na detecção da infecção por SARS-CoV-2^{38,39}.

2.4.3 SRAG por COVID-19

A COVID-19 grave está associada à desregulação imunológica, tempestade de citocinas e inflamação sistêmica⁴⁰. Essa resposta inflamatória desencadeada pela infecção do SARS-CoV-2 estimula a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, que pode evoluir para SRAG e falência múltipla dos órgãos⁴¹. Por sua vez a SRAG/COVID-19 é considerada uma forma atípica de SDRA e é diagnosticada quando um paciente com COVID-19 desenvolve desconforto respiratório agudo^{1,42}. Os critérios diagnósticos de BERLIM 2012 para a correta classificação incluem: (1) insuficiência respiratória hipoxêmica aguda; (2) desenvolvendo-se dentro de 1 semana após o início dos sintomas; (3) com opacidades bilaterais do espaço aéreo em raios-X, TC (tomografia computadorizada) ou ultrassom do tórax; (4) não explicadas por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos^{1,42}.

Comparado com as formas típicas de SDRA, no qual o início dos sintomas ocorre em até 7 dias, é possível verificar que na SRAG/COVID-19 há um leve retardo no início variando de 8 a 12 dias^{42,43}. Além disso, a complacência pulmonar é normal ou alta em alguns pacientes por SRAG/COVID-19 ao contrário de outras causas de SDRA^{42,43}. A SRAG/COVID-19 é causada pelo dano epitelial nas células alveolares, o que resulta na formação de membrana hialina nos estágios iniciais, seguida de edema intersticial e proliferação de fibroblastos.^{42,43}

Como resultado da tempestade de citocinas, o dano alveolar difuso é um padrão histopatológico clássico relacionado à SDRA que pode ser dividido em duas fases: Correspondendo aos primeiros 10 dias da infecção viral, a primeira fase ou também chamada de exsudativa caracteriza-se principalmente pela formação da membrana hialina a partir da polimerização de fibrinas contida no líquido plasmático que vazou para o espaço intersticial/alveolar; lesão da barreira alvéolo-capilar com extravasamento de hemácias; e intensa infiltração de células inflamatórias no espaço interalveolar⁴⁴.

A segunda fase, ou também chamada de proliferativa, caracteriza-se pela proliferação exacerbada de fibroblastos e miofibroblastos, podendo formar pneumonia aguda fibrinosa em organização ou pneumonia com subsequente deposição extracelular da matriz, resultando em remodelamento parenquimatoso e fibrose pulmonar; bem como metaplasia escamosa de pneumócitos e proliferação de células gigantes multinucleadas⁴⁴.

Além disso, eventos trombóticos em pequenas artérias pulmonares podem ocorrer nessa fase⁴⁴. Essas etapas acima mencionadas não ocorrem sequencialmente, muitas vezes ocorrendo simultaneamente pelo tecido pulmonar: enquanto o sistema imunológico tenta conter o microrganismo (fase exsudativa) em uma região histopatológica, outra área de tecido pulmonar começa a se organizar para reparar as áreas afetadas (fase proliferativa)⁴⁴.

A SRAG/COVID-19 parece ter resultados piores do que a SDRA por outras causas⁴⁵. Enquanto que a mortalidade hospitalar e na UTI são de 40,0% e 35,3%, para SDRA a mortalidade por SRAG/COVID-19 foram de 26 % e 61,5%⁴⁵, respectivamente. Os fatores de risco considerado para um prognóstico pobre incluem idade avançada; presença de comorbidades como hipertensão, DCV, diabetes mellitus; contagens de linfócitos mais baixas; lesão renal; e níveis aumentados de D-dímero⁴⁵. A morte por SRAG/COVID-19 ocorre devido a insuficiência respiratória (53%), insuficiência respiratória combinada com insuficiência cardíaca (33%), dano miocárdico e insuficiência circulatória (7%) ou morte por causa desconhecida.⁴⁵

2.4.4 O impacto de DCV em indivíduos com SRAG por COVID-19

O SARS-CoV-2 ataca o sistema respiratório, mas desenvolve efeitos adversos diretos no Sistema Cardiovascular (SC), entretanto, ainda não está claro como esse processo fisiopatológico ocorre^{2,46,47}. Até o momento, três hipóteses são levantadas e todas envolvem a associação da ECA2 entre DCV pré-existentes e o desenvolvimento de COVID-19 grave:

(1) As diferentes expressões nas quantidades ou funções da ECA2 podem aumentar o risco do desenvolvimento de DCV e aumentar a probabilidade de infecção grave por SARS-CoV-2; (2) As DCV pré-existentes ou até mesmo o bloqueio terapêutico do sistema renina-angiotensina (RAS) usado no manejo da DCV pode aumentar a expressão de ECA2, aumentando a expressão desse receptor nos locais de ligação em órgãos como pulmão e coração; (3) A infecção por SARS-CoV-2 pode diminuir a função da ECA2, provavelmente em maior grau em indivíduos com DCV subjacentes^{48,49}.

Apesar da similaridade estrutural entre ECA e ECA2, eles possuem função fisiológica diferente, a ECA excita o RAS enquanto que ECA2 contrabalança o efeito deletério da via ECA/RAS através de sua regulação ECA2/Angiotensina⁵⁰. A ligação do vírus aos receptores ECA2 causa a ativação anormal do eixo RAS, o que leva à adesão e agregação plaquetária, aumentando o risco de tromboembolismo^{2,46,47,49,51,52}. Achados laboratoriais revelam um aumento na troponina I, creatina quinase (CK)-MB, proteína C reativa e peptídeo natriurético cerebral pró-cérebro N-terminal (NT-proBNP)^{48,49}. Dessa forma, evidências demonstram que pacientes com COVID-19 podem manifestar diversas características clínicas decorrentes de condições cardiovasculares, como lesão miocárdica, miocardite, Síndrome Coronariana Aguda (SCA), Infarto Agudo do miocárdio (IAM), arritmia cardíaca, parada cardíaca, doença tromboembólica venosa e insuficiência cardíaca^{48,49}.

Atualmente, os pacientes com DCV pré-existentes estão entre os indivíduos com maior risco de desenvolver COVID-19 grave, o que pode resultar em piores resultados clínicos^{2,5,46-49,51-53}. Portanto, indivíduos com DCV respondem por uma grande proporção de mortes por COVID-19^{2,5,46-49,51-53}. De acordo com estudos anteriores sobre SARS-CoV, a existência de condições médicas subjacentes, como distúrbios cardíacos e diabetes, aumentou o risco de mortalidade entre os pacientes^{2,5,46-49,51-53}. Assim, distúrbios cardíacos e diabetes elevaram o risco de morte em duas vezes mais do que outros fatores de risco⁴⁸.

Outro exemplo é a lesão cardíaca (caracterizada por níveis aumentados de troponina), miocardite, bem como SRAG, foram relatados como fortes fatores de risco e autônomos associados à mortalidade em pacientes com COVID-19^{2,5,46-49,51-53}. Assim, a idade avançada, o sexo masculino e a existência de condições médicas subjacentes são apontadas como os principais fatores de risco para a mortalidade por COVID-19^{2,5,46-49,51-53}. Da mesma forma, as DCV são mais prevalentes em pessoas com idade avançada e, portanto, um sistema

imunológico funcionalmente prejudicado também pode contribuir para o risco aumentado de COVID-19 grave^{2,5,46-49,51-53}.

Vale ressaltar que esses pacientes já estão naturalmente inflamados, onde a associação com o processo inflamatório grave causado pelo vírus leva a um desequilíbrio entre o aumento da demanda metabólica induzida pela infecção e a diminuição da reserva cardíaca^{2,5,46-49,51-53}. Por outro lado, é necessário ressaltar que os pacientes com pior evolução são os idosos, onde a prevalência de hipertensão e diabetes é maior⁵.

2.4.5 *Vacinação contra COVID-19 no Brasil*

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) diversas vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 encontram-se sendo desenvolvidas⁵⁴. Atualmente a grande maioria aprovada para uso em seres humanos utilizam tecnologias de vírus inativado, vetor viral não replicante, fragmento de m-RNA e de DNA^{14,54}. O objetivo principal dessas vacinas é promover uma resposta imunológica humoral e celular, com intuito de evitar a infecção pelo SARS-CoV-2 ou, em sua grande maioria, que a doença apresente maior gravidade^{14,54}. No Brasil, em maio de 2021, três vacinas estavam aprovadas para uso, CoronaVac®, desenvolvida pela Sinovac Biotech (Instituto Butantan); Covishield®, desenvolvida pela Oxford/AstraZeneca (FIOCRUZ); e a Comirnaty®, da Pfizer/Biontech^{14,54}.

Em virtude dos vários cortes de financiamento e desinformação generalizada causada pelo governo Bolsonaro, o Brasil com um histórico notável de políticas governamentais bem-sucedidas de vacinação em massa, não conseguiu superar os objetivos de cobertura vacinal contra a COVID-19^{14,55,56}. O início da vacinação no Brasil começou no final de janeiro de 2021 após uma série de erros de logística e má administração pelo governo federal que atrasou e retardou o ritmo de implementação da vacina^{14,55-57}. Os primeiros grupos a serem vacinados no Brasil foram pessoas institucionalizadas, indígenas e profissionais de saúde, a partir disso, a imunização aconteceu de forma estruturada conforme as faixas etárias, de maior idade até menor idade, levando em consideração fatores de risco associado a doença^{14,55-57}.

Em dezembro de 2021, o Brasil atingiu a marca 88,9% e 66,7% da população total vacinada com uma e duas doses, respectivamente superando assim países mais ricos que obtiveram disponibilidade anterior de vacinas^{14,55-58}. Esse sucesso pode ser atribuído a 3 fatores que o Brasil já possuía antes da pandemia: (1) um Sistema Único Nacional de Saúde

(SUS) público que atende até mesmo nas áreas mais remotas de um grande país como o Brasil; (2) Fortes crenças da população em relação à vacinação, reforçadas por anos de bons resultados das campanhas de imunização; (3) políticas estaduais de governo que poderiam ser mais (e nunca menos) rigorosas do que as políticas federais durante a pandemia^{14,55-58}. Apesar da má condução na administração, logística e grande parte da desinformação generalizada no Brasil, a imunização contra a COVID-19 parece ter sido controlada para desfechos mais graves como morte^{14,55-58}.

2.5 MÉTODOS

2.5.1 *Desenho do Estudo*

Tratou-se de um estudo observacional, de coorte retrospectiva nacional. O desfecho primário foi, morte em 90 dias (Tempo-Evento), e a população alvo foi indivíduos, hospitalizados que desenvolveram SRAG/COVID-19 e que possuam DCV. O protocolo deste estudo seguiu as recomendações de elaboração do *Standard Protocol Items for Observational Studies (SPIROS)*⁵⁹ e para a elaboração do artigo final desta tese de doutorado foi utilizado o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*⁶⁰ para assegurar a transparência e a integralidade na comunicação dos achados deste estudo epidemiológico observacional.

2.5.2 *Cenário de Estudo*

Este estudo foi realizado com os dados disponíveis pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIPE), disponibilizados na plataforma *opendatasus*⁶¹, no website <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>. O Ministério da Saúde (MS) do Brasil, juntamente com a Secretária de Vigilância em Saúde (SVS), desenvolvem o acompanhamento da SRAG desde 2009, com a pandemia de Influenza A (H1N1)⁶¹. Ao longo dos anos foi implantada na rede de vigilância outros vírus respiratórios. A incorporação da COVID-19 aconteceu em 2020, ao partir do início da pandemia⁶¹. Atualmente, o SIVEP-GRIPE funciona como sistema oficial para registros de casos e óbitos por SRAG⁶¹.

2.5.3 *Participantes*

Foram considerados elegíveis para este estudo todos os indivíduos inseridos e devidamente protocolados na plataforma SIVEP-GRIPE, no período de janeiro de 2021 a

dezembro de 2022.

2.5.3 Critérios de Inclusão

Para este estudo foram incluídos indivíduos:

1. Diagnosticados com SRAG/COVID-19.

Por definição do MS do Brasil, são considerados quadros de SRAG indivíduos que apresentem SG com os seguintes sinais e sintomas:

- Dispneia/desconforto respiratório ou;
- Pressão ou dor persistente no tórax ou;
- Saturação de oxigênio (O₂) < 95% em ar ambiente ou;
- Coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto.

2. Com diagnóstico confirmado de COVID-19.

Por definição do MS do Brasil, os casos de COVID-19 são confirmados de com base nos seguintes critérios:

Critérios Clínicos:

- Caso de SG ou;
- SRAG associado à anosmia (disfunção olfativa) ou à ageusia (disfunção gustatória) aguda sem outra causa pregressa.

Critérios clínico-epidemiológicos:

- Caso de SG ou;
- SRAG com histórico de contato próximo ou domiciliar nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e dos sintomas com caso confirmado para COVID-19.

Critérios clínicos e de imagem:

- Caso de SG ou;
- SRAG ou;
- Óbito por SRAG que não foi possível confirmar por critério laboratorial;
- E que apresente pelo menos uma das seguintes alterações tomográficas:

OPACIDADE EM VIDRO FOSCO – periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”); ou OPACIDADE EM VIDRO FOSCO – multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”); OU SINAL DE HALO REVERSO – ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença).

Critério laboratorial em indivíduos não vacinados contra a COVID-19:

- Caso de SG ou SRAG com teste de BIOLOGIA MOLECULAR com resultado DETECTÁVEL para SARS-CoV-2 realizado pelos seguintes métodos: RT-PCR em tempo real ou RT-LAMP;
- Caso de SG ou SRAG com teste IMUNOLÓGICO com resultado REAGENTE para IgM, IgA e/ou IgG* realizado pelos seguintes métodos: Ensaio imunoenzimático (ELISA) ou imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos ou imunensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA) ou imunensaio por quimioluminescência (CLIA);
- Caso de SG ou SRAG com PESQUISA DE ANTÍGENO com resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 pelo método de imunocromatografia para detecção de antígeno.

Critério laboratorial em indivíduos vacinados contra a COVID-19:

- Indivíduos que receberam a vacina contra a COVID-19 e apresentaram quadro posterior de SG ou SRAG com resultado de exame de BIOLOGIA MOLECULAR com resultado DETECTÁVEL para SARS-CoV-2 realizado pelo método RT-PCR em tempo real ou RT-LAMP;
- Indivíduos que receberam a vacina contra a COVID-19 e apresentaram quadro posterior de SG ou SRAG com resultado de PESQUISA DE ANTÍGENO com resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 pelo método de imunocromatografia para detecção de antígeno;
- Contudo, tendo em vista a resposta vacinal esperada, com produção de anticorpos, os testes imunológicos não são recomendados para diagnóstico de COVID-19 em indivíduos vacinados.

Critério laboratorial em indivíduos assintomáticos:

- Indivíduo ASSINTOMÁTICO com resultado de exame de BIOLOGIA MOLECULAR com resultado DETECTÁVEL para SARS-CoV-2 realizado pelo método RT-PCR em tempo real ou RT-LAMP;
- Indivíduo ASSINTOMÁTICO com resultado de PESQUISA DE ANTÍGENO com resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 pelo método de imunocromatografia para detecção de antígeno.

3. Com algum tipo DCV.

Foram consideradas DCV as seguintes doenças:

- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS);
- Insuficiência Cardíaca (IC);
- IAM;
- Arritmias Cardíacas;
- Aneurisma da Aorta abdominal;
- Cardiopatias Congênitas;
- Anginas;
- Miocardites;
- Trombose Venosa Profunda (TVP);
- Embolia Pulmonar;
- Doenças Cardíaca Reumática;
- Doença Arterial Periférica;
- Doença Cérebro Vascular;
- Doenças Coronarianas;
- Doenças Pericárdicas;
- Doenças das Válvulas Cardíacas;
- Cardiomiopatias;
- Doença da Aorta;
- Síndrome de Marfan;
- Arteriosclerose;
- Aterosclerose;
- Estenose aórtica;
- Insuficiência da Válvula Mitral;

- Prolapso da Válvula Mitral;
- Derrame Cardíaco.

4. Sejam vacinados contra COVID-19 ou não.

2.5.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo:

1. Mulheres grávidas – Optou-se pela exclusão de mulheres grávidas deste estudo para evitar potenciais confusões nos resultados. Isso se deve ao fato de que a efetividade da vacinação contra a COVID-19 nesse grupo específico, especialmente quando associado a DCV, ainda é pouco explorada na literatura científica, podendo, portanto, introduzir variáveis confundidoras.

2.5.5 Variáveis Analisadas

A variável dependente foi o óbito por SRAG/COVID-19 em até 90 dias. A variável independente foi o status vacinal (vacinado ou não vacinado). As seguintes variáveis foram consideradas como confundidoras para as análises: sexo; cor de pele; faixa etária ≥ 60 anos; comorbidades; uso de suporte ventilatório.

2.5.6 Fonte de dados

Os dados foram extraídos da plataforma SIVEP-GRIPE, relativos ao período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. Para a mensuração dos dados primários foi considerado: óbito por SRAG/COVID-19 em até 90 dias (sim/não), e vacinado (sim/não). Para a mensuração dos dados secundários foi considerado: sexo (M/F); cor de pele (Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena); idosos ≥ 60 anos; Comorbidades (Sim/Não); Esquema Vacinal (1ª dose/ 2ª dose/ Dose de Reforço); Uso de suporte ventilatório (Sim/Não).

2.5.7 Viés

Estudos retrospectivos podem apresentar viés de seleção, sendo este o mais importante viés neste tipo de estudo. Para controlar o viés de seleção, incluímos todos os participantes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, sendo esta, portanto, uma amostra grande o suficiente e representativa da população estudada.

Considerando que não é possível eliminar o viés de informação de estudos observacionais retrospectivos, e considerando o viés relativo ao preenchimento incorreto ou

com erros na plataforma, a fim de minimizar o viés de informação pela redução dos erros de diagnóstico e classificação, utilizamos uma fonte de dados oficial, a plataforma SIVEP-GRIPE, e os critérios estritos do MS para o diagnóstico de SRAG/COVID-19. Além disso, foi realizada uma minuciosa e sistemática extração e análise dos dados.

Variáveis confundidoras também podem ser fonte de viés, especialmente em estudos observacionais nos quais a exposição não pode ser controlada. A fim de minimizar este tipo de viés, definimos previamente, com base na literatura científica existente, as variáveis confundidoras que foram analisadas.

2.5.8 Tamanho do Estudo

A amostra foi constituída por todos os registros de participantes no SIVEP-GRIPE que cumpriram os critérios de elegibilidade da amostra. Como a nota técnica Nº 20/2020-SAPS/GAB/SAPS/MS e a Portaria SESAB 233 de 19 de junho de 2021 declaram a obrigatoriedade da notificação imediata no SIVEP-Gripe dos casos de SRAG hospitalizado pelas unidades de saúde, consideramos que a amostra foi constituída por toda a população alvo disponível. De acordo com a plataforma SIVEP-GRIPE, abrangendo o período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, foi possível observar uma população de 1.048.576 pessoas com SRAG/COVID-19. Destes, 263.884 preencheram os critérios de inclusão e exclusão.

2.5.9 Dados Faltantes

Neste estudo, apenas foram analisados os indivíduos vacinados com registro vacinal completo e conhecido devidamente inseridos e protocolados na plataforma SIVEP-GRIPE. Desta forma, foi desconsiderado casos nos quais os dados estavam incompletos ou em branco no período de análise.

2.5.10 Métodos Estatísticos

A análise descritiva dos dados foi realizada comparando os dois grupos: exposto (vacinado) e não exposto (não vacinado). Variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, caso não apresentassem distribuição normal; variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência e porcentagens.

Para a análise do desfecho primário, a sobrevida do grupo exposto (vacinado) e do grupo não exposto (não vacinado) em 90 dias foi estimada pelos métodos de limite de produto de Kaplan–Meier. O tempo de sobrevida foi medido em dias a partir da data de inclusão no estudo até a morte com censura no final do acompanhamento planejado ou data perdida para o acompanhamento entre os participantes sobreviventes.

Uma análise de riscos proporcionais de (Cox Proportional Hazards Regression Model) foi realizada para ajustar possíveis desequilíbrios em variáveis e prognósticos e confundidores para eventos post hoc. Exploramos as seguintes variáveis: Sexo (M/F); cor de pele (Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena); Idosos \geq 60 anos; Comorbidades (Sim/Não); Esquema Vacinal (1ª dose/ 2ª dose/ dose de reforço).

Além disso, para complementar a análise de sobrevida, uma Regressão de Poisson foi realizada com objetivo de calcular as taxas de incidência e as razões de taxas de incidência, ajustadas por possíveis variáveis de confusão. As variáveis exploradas foram: Sexo (M/F); cor de pele (Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena); Comorbidades; Idosos \geq 60 anos; Esquema Vacinal (Sim/ Não); Esquema Vacinal (1ª dose/ 2ª dose/ dose de reforço); e Uso de suporte ventilatório (Sim/Não). Cada uma dessas variáveis foi incluída no modelo de regressão para ajustar a análise e controlar possíveis confusões. Por fim, as análises estatísticas serão realizadas usando o software Stata/IC 16.1 (Stata Corporation).

2.5.11 Cronograma de Estudo

O cronograma de execução desse estudo está descrito na tabela 1.

Tabela 1. Cronograma de Estudo.

Atividades	Nov/22	Dez/22	Jan/23	Fev/23	Mar/23	Abr/23	Mai/23	Jun/23	Jul/23
Revisão Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Desenho do Estudo	X	X							
Extração de Dados			X	X	X	X	X	X	
Elaboração dos Resultados			X	X	X	X	X	X	
Apresentação dos Resultados									X
Publicação dos Resultados									X

2.5.12 Custo Total do Estudo

As despesas previstas para execução desse projeto de pesquisa ocorreram por conta

do doutorando Pablo Costa Cortêz (financiamento próprio). A tabela 2 descreve o custo total do estudo.

Tabela 2. Custo Total do Estudo.

Materiais	Quantidade	Custo/Unitário	Total
Resma Folhas A4	2	R\$ 20,00	R\$ 40,00
Computador	1	R\$ 2.500	R\$ 2.500
Tinta de Impressoras	3	R\$ 100	R\$ 300
Software Estatístico	1	R\$ 300	R\$ 300
Valor Total			R\$ 3.140

3. CAPÍTULO 2

3.1 RESULTADOS – ARTIGO COMPLETO

3.1.1 Introdução

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pela doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) (SRAG/COVID-19), pode ser definida como uma atípica, complexa e heterogênea síndrome de lesão pulmonar aguda que desencadeia quadros de edema pulmonar¹, sendo potencialmente fatal em 40% dos casos². Indivíduos com SRAG/COVID-19 permanecem, em média, de 8 a 14 dias internados antes do óbito³. A pré-existência de Doenças Cardiovasculares (DCV) e/ou fatores de risco associados são fatores agravantes que podem exacerbar a gravidade da doença e elevar em 12 vezes o risco de óbito^{1,4}. Atualmente as DCV são uma das principais causas de morte no país, tornando esse grupo de pacientes uma população de alto risco^{2,3,62}.

A COVID-19 ocorre pela infecção pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2), que se dá por meio do acoplamento da proteína S (*spike*), localizada na superfície do vírus, com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), que atua como um receptor porta de entrada⁵. Dessa forma, a lesão pulmonar na SRAG/COVID-19 se desenvolve pelo dano viral direto, e pela resposta autoimune do hospedeiro, com reações trombóticas e inflamatórias no pulmão e no coração¹, onde a ECA2 é altamente expressa⁵. Além disso, a alta expressão de ECA2 em pacientes com DCV sugere uma maior suscetibilidade de contrair a infecção, e, subsequentemente, desenvolver quadros de SRAG/COVID-19⁶⁻⁹.

Evidências científicas recentes demonstram que no Brasil, no ano de 2020, dentre 116.343 indivíduos com DCV avaliados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), 61,9% obtiveram diagnóstico de SRAG/COVID-19⁴. Atualmente com 689 mil óbitos por covid-19, o Brasil vigora entre os países com maior número de mortes no mundo^{10,11}. A alta prevalência de SRAG/COVID-19 no ápice da pandemia, causou colapso nacional da rede pública de saúde, no qual apenas o advento da imunização contra a COVID-19 conseguiu modificar esta realidade^{10,11}.

Pesquisas evidenciaram que a imunização contra a COVID-19 é segura e eficaz para prevenir quadros graves, hospitalização, SRAG/COVID-19, e morte contra todas as variantes preocupantes¹²⁻¹⁴. Novos medicamentos para o cuidado de pacientes com COVID-

19 também foram capazes de reduzir a mortalidade relacionada a doença. Contudo, as vacinas continuam sendo a melhor opção para a redução de quadros graves^{12,13,15}. Devido à complexidade da SRAG/COVID-19 em indivíduos com DCV, parece relevante compreender melhor o papel das vacinas contra a COVID-19 nesta população. Nenhum estudo avaliou os efeitos da dose de reforço na imunização em pacientes com DCV e SRAG/COVID-19 no Brasil no período de 2021 e 2022. Considerando a morte por SRAG/COVID-19 um problema de saúde pública e um dos principais motivos de atenção e cuidado em todo o mundo, é essencial que estudos avaliem subpopulações de risco, com maiores chances de desenvolver quadros graves da doença, como por exemplo, os com DCV^{4,5,7,12,15}.

Baseado no exposto, o objetivo principal desse estudo foi avaliar a efetividade da vacinação contra a COVID-19 na sobrevida (90 dias) de pacientes hospitalizados com SRAG/COVID-19 que apresentavam DCV no Brasil. Nós hipotetizamos que a vacinação para a COVID-19 é efetiva no aumento da sobrevida de pacientes hospitalizados. Lacunas como esta podem fornecer evidências para o aprimoramento de políticas públicas de saúde, as quais, poderiam ser elaboradas ou reformuladas para o atendimento e manejo da SRAG/COVID-19 em pacientes com DCV.

3.1.2 *Material e Métodos*

Tratou-se de um estudo observacional, de coorte retrospectiva nacional. O desfecho primário foi, morte em 90 dias (Tempo-Evento), e a população alvo foi indivíduos, hospitalizados que desenvolveram SRAG/COVID-19 e que possuam DCV. O protocolo deste estudo seguiu as recomendações de elaboração do *Standard Protocol Items for Observational Studies (SPIROS)*⁵⁹ e para a elaboração do artigo final desta tese de doutorado foi utilizado o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*⁶⁰ para assegurar a transparência e a integralidade na comunicação dos achados deste estudo epidemiológico observacional.

Este estudo foi realizado com os dados disponíveis pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIFE), disponibilizados na plataforma *opendatasus*⁶¹, no website <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>. O Ministério da Saúde (MS) do Brasil, juntamente com a Secretária de Vigilância em Saúde (SVS), desenvolvem o acompanhamento da SRAG desde 2009, com a pandemia de

Influenza A (H1N1)⁶¹. Ao longo dos anos foi implantada na rede de vigilância outros vírus respiratórios. A incorporação da COVID-19 aconteceu em 2020, ao partir do início da pandemia⁶¹. Atualmente, o SIVEP-GRIPE funciona como sistema oficial para registros de casos

3.1.2.1 Critérios Inclusão e Exclusão

Foram considerados elegíveis todos os indivíduos inseridos e devidamente protocolados na plataforma SIVEP-GRIPE, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. Para este estudo foram incluídos indivíduos:

1) Diagnosticados com SRAG/COVID-19 – Por definição do MS do Brasil, são considerados quadros de SRAG indivíduos que apresentem síndrome gripal (SG) com os seguintes sinais e sintomas: Dispneia/desconforto respiratório ou; Pressão ou dor persistente no tórax ou; Saturação de oxigênio (O₂) < 95% em ar ambiente ou; Coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto.

2) Com diagnóstico confirmado de COVID-19 – Por definição do MS do Brasil, os casos de COVID-19 são confirmados de com base nos seguintes critérios: clínicos, clínico-epidemiológicos, clínicos e de imagem, laboratorial em indivíduos não vacinados contra a COVID-19, laboratorial em indivíduos vacinados contra a COVID-19, laboratorial em indivíduos assintomáticos.

3) Com algum tipo DCV – Foram consideradas DCV as seguintes doenças: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS); Insuficiência Cardíaca (IC); IAM; Arritmias Cardíacas; Aneurisma da Aorta abdominal; Cardiopatias Congênitas; Anginas; Miocardites; Trombose Venosa Profunda (TVP); Embolia Pulmonar; Doenças Cardíaca Reumática; Doença Arterial Periférica; Doença Cérebro Vascular; Doenças Coronarianas; Doenças Pericárdicas; Doenças das Válvulas Cardíacas; Cardiomiopatias; Doença da Aorta; Síndrome de Marfan; Arteriosclerose; Aterosclerose; Estenose aórtica; Insuficiência da Válvula Mitral; Prolapso da Válvula Mitral; Derrame Cardíaco.

4) Sejam vacinados contra COVID-19 ou não.

Foram excluídos do estudo mulheres grávidas para evitar potenciais confusões nos resultados. Isso se deve ao fato de que a efetividade da vacinação contra a COVID-19 nesse grupo específico, especialmente quando associado a DCV, ainda é pouco explorada na

literatura científica, podendo, portanto, introduzir variáveis confundidoras.

3.1.2.2 Variáveis

A variável dependente foi o óbito por SRAG/COVID-19 em até 90 dias. A variável independente foi o status vacinal (vacinado ou não vacinado). As seguintes variáveis foram consideradas como confundidoras para as análises: sexo; cor de pele; faixa etária ≥ 60 anos; comorbidades; uso de suporte ventilatório.

3.1.2.3 Fonte de dados

Os dados foram extraídos da plataforma SIVEP-GRIPE, relativos ao período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. Para a mensuração dos dados primários foi considerado: óbito por SRAG/COVID-19 em até 90 dias (sim/não), e vacinado (sim/não). Para a mensuração dos dados secundários foi considerado: sexo (M/F); cor de pele (Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena); idosos ≥ 60 anos; Comorbidades (Sim/Não); Esquema Vacinal (1ª dose/ 2ª dose/ Dose de Reforço); Uso de suporte ventilatório (Sim/Não).

3.1.2.4 Viés

Estudos retrospectivos podem apresentar viés de seleção, sendo este o mais importante viés neste tipo de estudo. Para controlar o viés de seleção, incluímos todos os participantes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, sendo esta portanto, uma amostra grande o suficiente e representativa da população estudada.

Considerando que não é possível eliminar o viés de informação de estudos observacionais retrospectivos, e considerando o viés relativo ao preenchimento incorreto ou com erros na plataforma, a fim de minimizar o viés de informação pela redução dos erros de diagnóstico e classificação, utilizamos uma fonte de dados oficial, a plataforma SIVEP-GRIPE, e os critérios estritos do MS para o diagnóstico de SRAG/COVID-19. Além disso, foi realizada uma minuciosa e sistemática extração e análise dos dados.

Variáveis confundidoras também podem ser fonte de viés, especialmente em estudos observacionais nos quais a exposição não pode ser controlada. A fim de minimizar este tipo de viés, definimos previamente, com base na literatura científica existente, as variáveis confundidoras que foram analisadas.

3.1.2.5 Tamanho do Estudo

A amostra foi constituída por todos os registros de participantes no SIVEP-GRIPE que cumpriram os critérios de elegibilidade da amostra. Como a nota técnica Nº 20/2020-SAPS/GAB/SAPS/MS e a Portaria SESAB 233 de 19 de junho de 2021 declaram a obrigatoriedade da notificação imediata no SIVEP-Gripe dos casos de SRAG hospitalizado pelas unidades de saúde, consideramos que a amostra foi constituída por toda a população alvo disponível. De acordo com a plataforma SIVEP-GRIPE, abrangendo o período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, foi possível observar uma população de 1.048.576 pessoas com SRAG/COVID-19. Destes, 263.884 preencheram os critérios de inclusão e exclusão.

3.1.2.6 Dados Faltantes

Neste estudo, apenas foram analisados os indivíduos vacinados com registro vacinal completo e conhecido devidamente inseridos e protocolados na plataforma SIVEP-GRIPE. Desta forma, foi desconsiderado casos nos quais os dados estavam incompletos ou em branco no período de análise.

3.1.2.7 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada comparando os dois grupos: exposto (vacinado) e não exposto (não vacinado). Variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, caso não apresentassem distribuição normal; variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência e porcentagens.

Para a análise do desfecho primário, a sobrevida do grupo exposto (vacinado) e do grupo não exposto (não vacinado) em 90 dias foi estimada pelos métodos de limite de produto de Kaplan–Meier. O tempo de sobrevida foi medido em dias a partir da data de inclusão no estudo até a morte com censura no final do acompanhamento planejado ou data perdida para o acompanhamento entre os participantes sobreviventes.

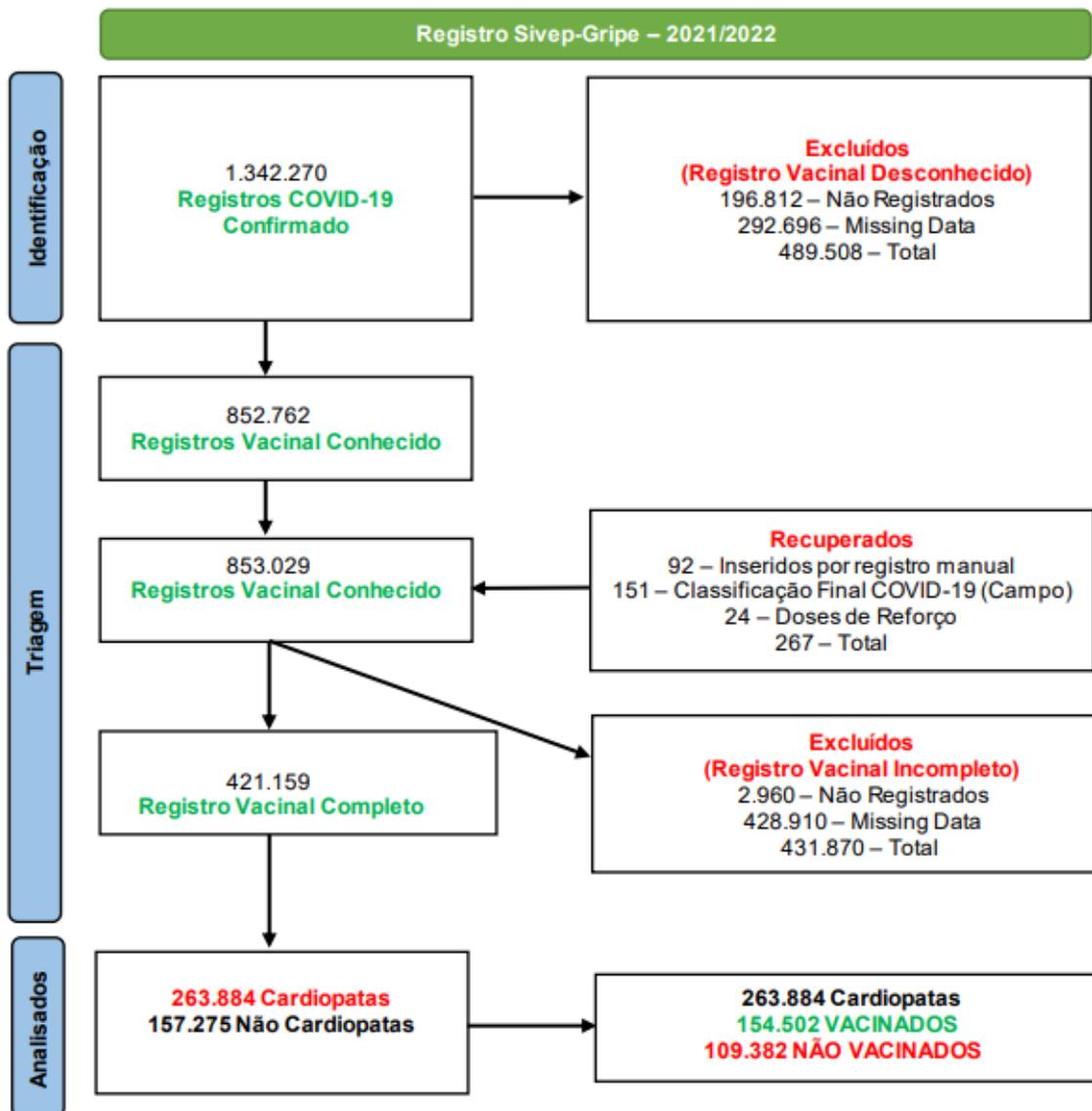
Uma análise de riscos proporcionais de (Cox Proportional Hazards Regression Model) foi realizada para ajustar possíveis desequilíbrios em variáveis e prognósticos e confundidores para eventos post hoc. Exploramos as seguintes variáveis: Sexo (M/F); cor de pele (Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena); Idosos \geq 60 anos; Comorbidades (Sim/Não); Esquema Vacinal (1ª dose/ 2ª dose/ dose de reforço).

Além disso, para complementar a análise de sobrevida, uma Regressão de Poisson foi realizada com objetivo de calcular as taxas de incidência e as razões de taxas de incidência, ajustadas por possíveis variáveis de confusão. As variáveis exploradas foram: Sexo (M/F); cor de pele (Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena); Comorbidades (Sim/Não); Idosos ≥ 60 anos; Esquema Vacinal (Sim/ Não); Esquema Vacinal (1ª dose/ 2ª dose/ dose de reforço); e Uso de suporte ventilatório (Sim/Não). Cada uma dessas variáveis foi incluída no modelo de regressão para ajustar a análise e controlar possíveis confusões. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Stata/IC 16.1 (Stata Corporation) considerando valor estatisticamente significante como valor p menor que 0.05.

3.1.3 Resultados

Através da análise dos registros disponibilizados pela plataforma SIVEP-GRIPE durante os anos de 2021 e 2022, identificamos um total de 1.342.270 indivíduos com casos confirmados de SRGA/COVID-19. Deste conjunto, excluímos todos os casos cujo status vacinal era desconhecido, resultando em uma amostra de 852.762 indivíduos com status vacinal conhecido. Posteriormente, realizamos recuperações de “dados inseridos manualmente”, “classificação final de COVID-19” e “doses de reforço”, o que aumentou a amostra para 853.029 indivíduos com status vacinal conhecido. Procedemos então à exclusão de todos os pacientes com registros vacinais incompletos, resultando em um total de 421.159 casos com registro vacinal completo. Ao extrair os dados, identificamos que nossa amostra total foi de 263.884 pacientes com DCV que desenvolveram SRGA/COVID-19. Destes, 154.502 haviam sido vacinados e 109.382 não haviam sido vacinados. O fluxograma que ilustra o processo de busca e extração de dados pode ser visualizado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma de Busca



Legenda: SIVEP-GRIPE: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da GRIPE.

A amostra analisada, composta por 263.884 indivíduos, apresentou uma idade média de 67,5 anos, com um desvio padrão (DP) de $\pm 15,2$ anos. A distribuição por sexo foi quase igualitária, com 49,1% de mulheres e 50,9% de homens. Em relação à cor de pele, a predominante foi a branca, representando 52,3% dos pacientes, seguida pela cor de pele parda, com 28,4%. Geograficamente, a maior prevalência de pacientes com DCV que desenvolveram SRAG/COVID-19 foi observada na região Sudeste (56,1%) e Sul (21%), enquanto a menor prevalência foi registrada na região Norte (3,35%). Foi observado que 69,3% dos pacientes com DCV apresentavam outras comorbidades associadas. Entre estas, a diabetes (49,5%) e a obesidade (17,9%) foram as mais prevalentes. Adicionalmente, 39,5%

desses pacientes necessitaram de internação em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e 22,5% necessitaram de algum suporte ventilatório durante o curso da doença.

Foi possível observar uma diferença média de idade de 5,2 anos entre o grupo de vacinados (65,4 anos, DP±15,5 anos) e o grupo de não vacinados (70,06 anos, DP±14,2 anos). Notou-se também que a presença de outras comorbidades associadas foi menor entre os indivíduos vacinados (65,2%) em comparação aos não vacinados (75%). Especificamente, a prevalência de diabetes foi menor entre os vacinados (46,9%) do que entre os não vacinados (53,1%), assim como a prevalência de obesidade (16,6% entre vacinados versus 19,8% entre não vacinados). No entanto, o aspecto mais notável foi a disparidade na internação em UTI entre os vacinados (24,9%) e os não vacinados (60,2%). Além disso, enquanto apenas 6,60% do grupo vacinado necessitou de suporte ventilatório em algum momento durante o curso da doença, essa proporção foi significativamente maior no grupo de não vacinados, atingindo 45%. Os dados descritivos completos da amostra estão detalhadamente apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados descritivos da amostra

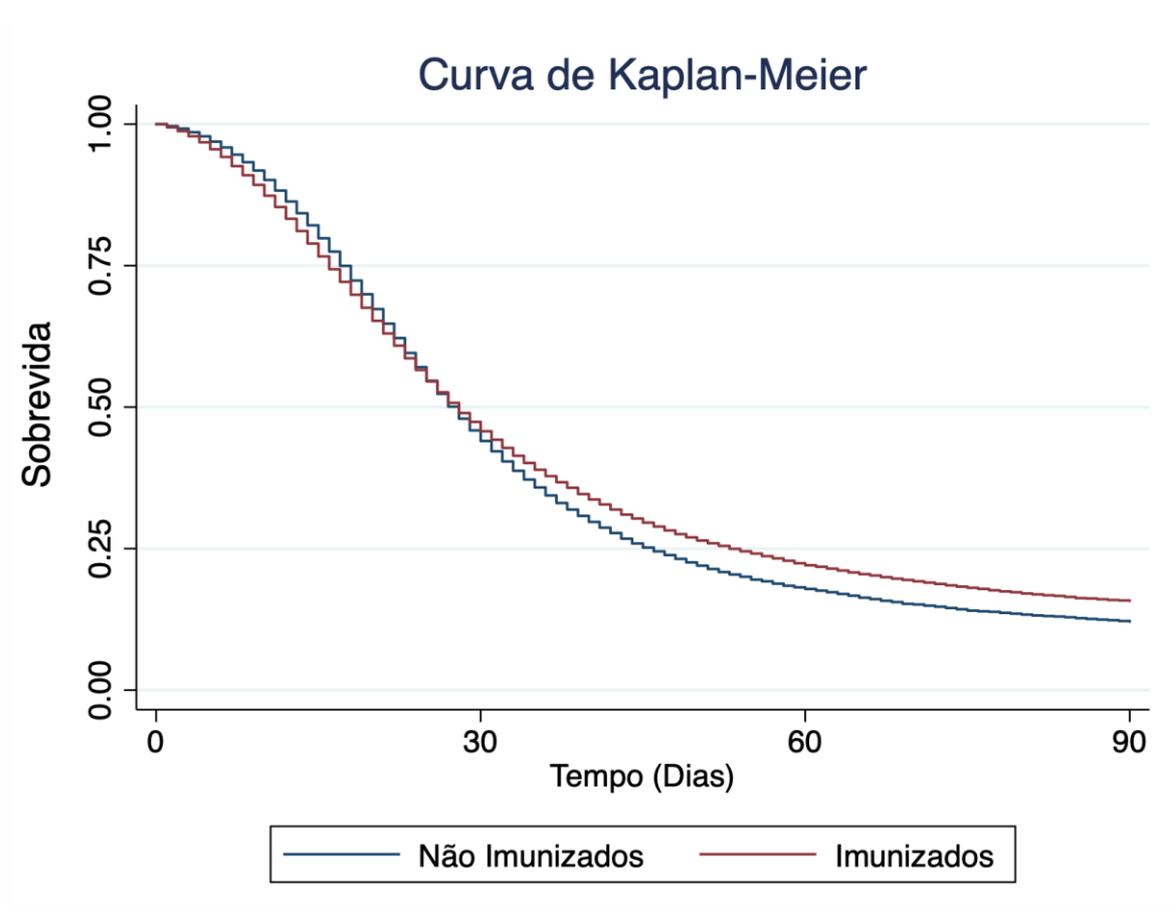
	Cardiopatas N=263,884	Vacinados N=154,502	Não Vacinados N=109,382	Valor P.
Idade, média (DP), anos	67,5 (15,2)	65,4 (15,5)	70,6(14,2)	0.000
Idade ≥ 60				0.000
Sexo				<0.001
F	129,590 (49,1%)	77,586 (50,2%)	52,004 (47,5%)	
M	134,294 (50,9%)	76,916 (49,8%)	57,378 (52,5%)	
Cor de pele				<0.001
Branca	138,051 (52,3%)	79,105 (51,2%)	58,946 (53,9%)	
Preta	12,355 (4,68%)	6,659 (4,31%)	5,696 (5,21%)	
Amarela	2,475 (0,94%)	1,520 (0,98%)	955 (0,87%)	
Parda	75,012 (28,4%)	43,234 (28,0%)	31,778 (29,1%)	
Indígena	253 (0,10%)	146 (0,09%)	107 (0,10%)	
Ignorado	35,738 (13,5%)	23,838 (15,4%)	11,900 (10,9%)	
Nível de Escolaridade				0.000
Analfabeto	8,419 (4,55%)	3,898 (3,64%)	4,521 (5,78%)	
Fundamental 1º	36,262 (19,6%)	18,486 (17,3%)	17,776 (22,7%)	
Fundamental 2º	21,395 (11,6%)	11,722 (11,0%)	9,673 (12,4%)	
Médio	27,658 (14,9%)	16,253 (15,2%)	11,405 (14,6%)	
Superior	12,208 (6,59%)	7,387 (6,91%)	4,821 (6,16%)	
Região				<0.001
Centro-Oeste	21,570 (8,17%)	13,260 (8,58%)	8,310(7,60%)	
Nordeste	30,168 (11,4%)	16,899 (10,9%)	13,269 (12,1%)	
Norte	8,845 (3,35%)	4,902 (3,17%)	3,943 (3,60%)	
Sudeste	148,006 (56,1%)	87,645 (56,7%)	60,361 (55,2%)	
Sul	55,295 (21,0%)	31,796 (20,6%)	23,499 (21,5%)	
Outras Comorbidades				0.000
Síndrome de Down	933 (0,53%)	596 (0,58%)	337 (0,47%)	<0.001
Doença Hepática	2,745 (1,57%)	1,342 (1,31%)	1,403 (1,95%)	<0.001
Asma	7,210 (4,11%)	4,447 (4,31%)	2,763 (3,83%)	<0.001
Diabetes	103,455 (49,5%)	57,114 (46,9%)	46,341 (53,1%)	<0.001
Doença Neurológica	16,041 (8,97%)	7,701 (7,35%)	8,340 (11,2%)	<0.001
Pneumopatia Crônica	15,327 (8,57%)	7,446 (7,11%)	7,881 (10,6%)	<0.001
Imunodeprimido	6,789 (3,93%)	3,351 (3,30%)	3,438 (4,83%)	<0.001

Doença Renal	16,800 (9,40%)	7,656 (7,33%)	9,144 (12,3%)	<0.001
Obesidade	32,600 (17,9%)	17,692 (16,6%)	14,908 (19,8%)	<0.001
COVID-19 (UTI)	104,331 (39,5%)	38,496 (24,9%)	65,835 (60,2%)	0.000
Suporte Ventilatório	59,374 (22,5%)	10,198 (6,60%)	49,176 (45,0%)	0.000

Legenda: COVID-19 (UTI): Pacientes com doenças cardiovasculares que foram internados em uma UTI; DP: Desvio Padrão; F: Feminino; M: Masculino; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; Valor P (estatisticamente significativo <0.05).

Ao avaliar a efetividade da imunização contra a COVID-19 na diminuição de óbitos por SRAG/COVID-19 em pacientes com DCV no Brasil, é possível observar por meio do gráfico de Kaplan-Meier (Figura 3), diferenças significativas entre os grupos vacinado e não vacinado, a partir do 30º dia após a vacinação.

Figura 3. Gráfico Kaplan Meier – Desfecho Óbito



Legenda: Gráfico Kaplan- Meier não ajustado para pacientes vacinados e não vacinados com SRAG/COVID-19 e DCV.

Ao ajustar a análise para potenciais variáveis confundidoras, tais como idade superior a 60 anos, sexo, presença de comorbidades, cor de pele e esquema vacinal (vacinado/não vacinado), constatamos conforme a análise de riscos proporcionais de Cox (Tabela 4), que a idade exibiu uma associação significativa com o tempo de sobrevida. O Hazard Ratio (HR) foi de 1,72 (IC 95%: 1,70-1,75, $p < 0,001$), indicando que indivíduos com DCV e com idade

superior a 60 anos possuem um risco 72% maior de óbito comparado aos de idade inferior a 60 anos.

A presença de comorbidades associadas também se revelou um fator significativo na sobrevida, com um risco 26% maior de óbito (HR: 1,26, IC95%: 1,24-1,27, $p < 0,001$) em comparação aos sem comorbidades. Ao analisar o esquema vacinal (vacinado/não vacinado), observamos que a vacinação reduziu o risco de óbito em pacientes com DCV em 12% (IC95%: 0,87-0,89, $p < 0,001$) comparado aos não vacinados.

No que se refere à cor de pele, todas, com exceção das categorias parda e indígena, demonstraram ser fatores significativos. Conforme os dados, indivíduos de cor de pele preta apresentaram um risco 10% maior de óbito (HR: 1,10, IC95%: 1,07-1,13, $p < 0,001$) em comparação aos indivíduos de cor de pele branca. Por outro lado, indivíduos classificados como de cor amarela apresentaram uma redução do risco de óbito em 12% (HR: 0,88, IC95%: 0,82-0,93, $p < 0,001$).

Tabela 4. Riscos Proporcionais de COX ajustado para cor de pele – Desfecho Óbito

Modelo de Riscos Proporcionais de Cox			
Variáveis	HR Ajustado	IC95%	Valor P.
Idade ≥ 60	1,72	1,70-1,75	0.000
Sexo (Masculino)	1,04	1,02-1,05	0.000
Comorbidades	1,26	1,24-1,27	0.000
Cor de pele			
Preta	1,10	1,07-1,13	0.000
Amarela	0,88	0,82-0,93	0.000
Parda	1,00	0,98-1,01	0.745
Indígena	0,94	0,76-1,17	0.630
Vacina (S/N)	0,88	0,87-0,89	0.000

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; HR: Hazard Ratio; S: Sim; N: Não; Valor P (estatisticamente significativo $< 0,05$).

Ajustando para variáveis como esquema vacinal (vacinado/não vacinado) e estratificando por doses como demonstrado na tabela 5, realizamos uma análise de riscos proporcionais de Cox e uma regressão de Poisson. Na análise de riscos proporcionais de Cox observamos que o sexo também mostrou uma associação significativa, com um HR de 1,03 (IC 95%: 1,02-1,05, $p < 0,001$), sugerindo que o sexo (masculino) é um fator que aumenta o risco de óbito em 3%. Em relação ao esquema vacinal ajustado para variáveis, a vacinação também reduziu o risco de óbito em 12% (HR: 0,88, IC 95%: 0,87-0,88, $p < 0,001$) da mesma forma (figura 4). Analisando o esquema vacinal completo pela análise de riscos proporcionais de Cox, (Figura 5) a segunda dose da vacina apresentou um efeito protetor mais forte, reduzindo o risco de óbito em 9% (HR: 0,91, IC 95%: 0,89-0,93, $p < 0,001$),

enquanto a dose de reforço reduziu o risco de óbito em 23% (HR: 0,77, IC 95%: 0,75-0,79, $p < 0,001$). A primeira dose não mostrou uma associação significativa com o risco de óbito (HR: 1,00, IC 95%: 0,98-1,01, $p = 0,933$).

Na regressão de Poisson, os resultados foram semelhantes. A idade superior a 60 anos (IRR: 1,61, IC 95%: 1,59-1,64, $p < 0,001$), o sexo (masculino) (IRR: 1,09, IC 95%: 1,07-1,10, $p < 0,001$) e a presença de comorbidades (IRR: 1,31, IC 95%: 1,29-1,33, $p < 0,001$) foram associados a um maior risco de óbito. A vacinação reduziu o risco de óbito em 24% (IRR: 0,76, IC 95%: 0,75-0,77, $p < 0,001$). A segunda dose da vacina e a dose de reforço reduziram o risco de óbito em 18% (IRR: 0,82, IC 95%: 0,81-0,84, $p < 0,001$) e 36% (IRR: 0,64, IC 95%: 0,63-0,66, $p < 0,001$), respectivamente. A primeira dose mostrou uma redução menor, mas ainda significativa, no risco de óbito (IRR: 0,98, IC 95%: 0,96-0,99, $p = 0,021$).

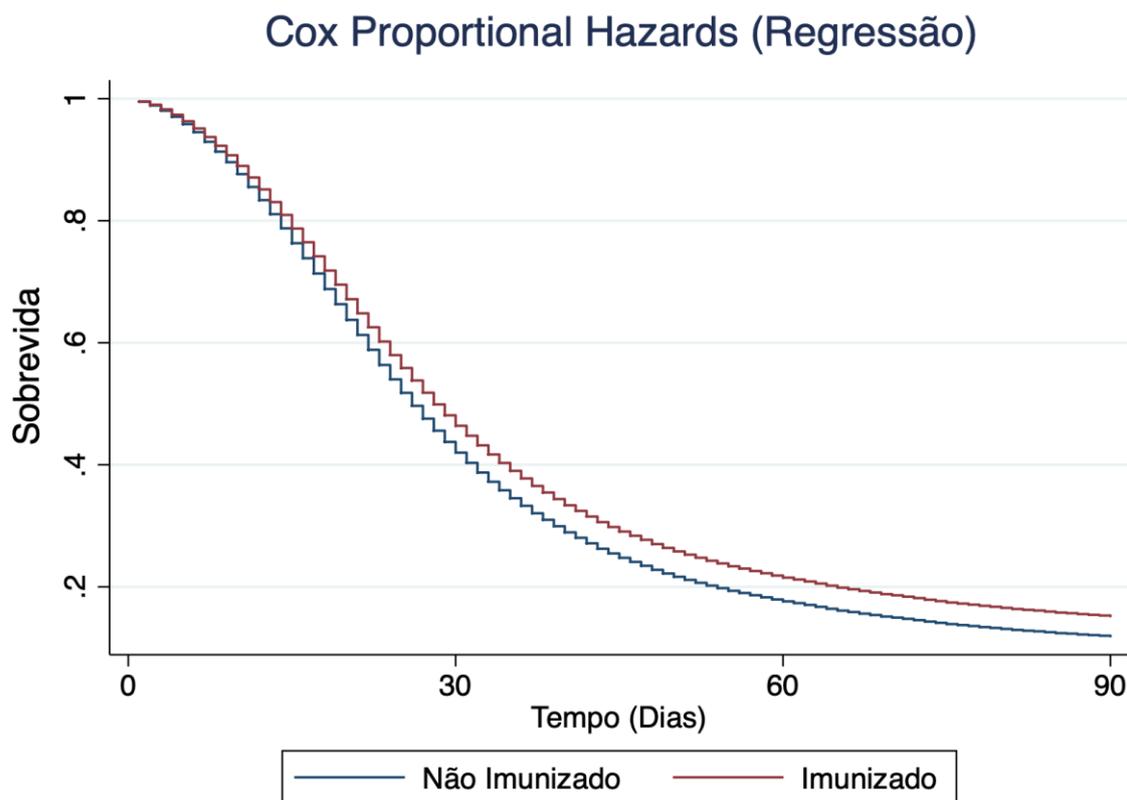
Tabela 5. Riscos Proporcionais de Cox e Regressão de Poisson ajustados para esquema vacinal de doses – Desfecho Óbito

Variáveis	Modelo de Riscos Proporcionais de Cox			Regressão de Poisson		
	HR Ajustado	IC95%	Valor P.	IRR	IC95%	Valor P.
Idade ≥ 60	1,72	1,69-1,75	0.000	1,61	1,59-1,64	0.000
Sexo (Masculino)	1,03	1,02-1,05	0.000	1,09	1,07-1,10	0.000
Comorbidades	1,26	1,24-1,27	0.000	1,31	1,29-1,33	0.000
Vacina (S/N)	0,88	0,87-0,88	0.000	0,76	0,75-0,77	0.000
1ª dose	1,00	0,98-1,01	0.933	0,98	0,96-0,99	0.021
2ª dose	0,91	0,89-0,93	0.000	0,82	0,81-0,84	0.000
Dose de Reforço	0,77	0,75-0,79	0.000	0,64	0,63-0,66	0.000

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; IRR: Razão da Taxa de Incidência; HR: Hazard Ratio; S: Sim; N: Não; Valor P (estatisticamente significativo $< 0,05$).

Realizamos uma regressão de Poisson ajustada para o esquema vacinal de doses, com o desfecho sendo a necessidade de suporte ventilatório. Na regressão de Poisson descrita na tabela 6, observamos que a idade superior a 60 anos apresentou um IRR de 1,10 (IC 95%: 1,08-1,12, $p < 0,001$), indicando que indivíduos com mais de 60 anos têm um risco 10% maior de necessitar de suporte ventilatório em comparação com aqueles com 60 anos ou menos. O sexo masculino também mostrou uma associação significativa, com um IRR de 1,09 (IC 95%: 1,08-1,11, $p < 0,001$), sugerindo ser um fator que aumenta o risco de necessidade de suporte ventilatório em 9%. A presença de comorbidades aumentou o risco de necessidade de suporte ventilatório em 46% (IRR: 1,46, IC 95%: 1,44-1,49, $p < 0,001$).

Figura 4. Gráfico Cox Proportional Hazards Ajustado para Esquema Vacinal (Vacinado x Não Vacinado) – Desfecho Óbito



Legenda: Gráfico Cox Proportional Hazards ajustado para pacientes vacinados e não vacinados com SRAG/COVID-19 e DCV.

Em relação ao esquema vacinal, a vacinação reduziu o risco de necessidade de suporte ventilatório em 29% (IRR: 0,71, IC 95%: 0,70-0,72, $p < 0,001$). A primeira dose mostrou uma associação significativa, reduzindo o risco de necessidade de suporte ventilatório em 7% (IRR: 0,93, IC 95%: 0,91-0,96, $p < 0,001$). A segunda dose da vacina apresentou um efeito protetor mais forte, reduzindo o risco de necessidade de suporte ventilatório em 21% (IRR: 0,79, IC 95%: 0,77-0,81, $p < 0,001$), enquanto a dose de reforço reduziu o risco de necessidade de suporte ventilatório em 34% (IRR: 0,66, IC 95%: 0,64-0,69, $p < 0,001$).

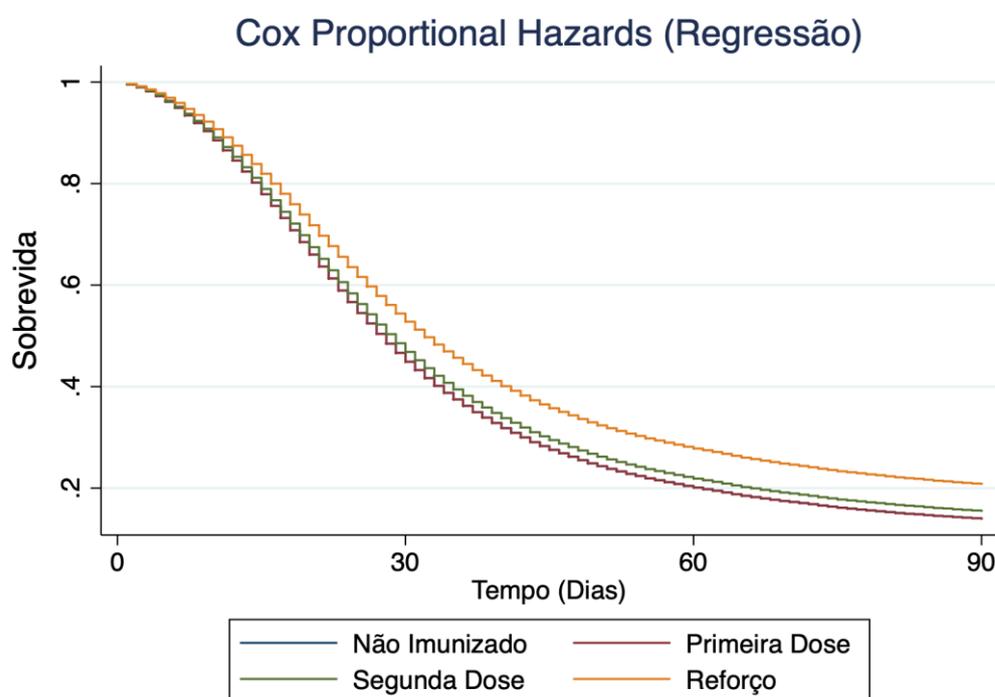
Tabela 6. Regressão de Poisson ajustada para esquema vacinal de doses – Desfecho Suporte Ventilatório

Variáveis	Regressão de Poisson		
	IRR	IC95%	Valor P.
Idade ≥ 60	1,10	1,08-1,12	0.000
Sexo (Masculino)	1,09	1,08-1,11	0.000

Comorbidades	1,46	1,44-1,49	0.000
Vacina (S/N)	0,71	0,70-0,72	0.000
1ª dose	0,93	0,91-0,96	0.000
2ª dose	0,79	0,77-0,81	0.000
Dose de Reforço	0,66	0,64-0,69	0.000

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; IRR: Razão da Taxa de Incidência; HR: Hazard Ratio; S: Sim; N: Não; Valor P (estatisticamente significativo <0.05).

Figura 5. Gráfico Cox Proportional Hazards Ajustado para Esquema Vacinal Completo (1ª Dose, 2ª Dose e Dose de Reforço) – Desfecho Óbito



Legenda: Gráfico Cox Proportional Hazards ajustado para pacientes vacinados e não vacinados (esquema em doses) com SRAG/COVID-19 e DCV.

3.1.4 Discussão

Neste estudo de coorte retrospectiva nacional, analisamos uma amostra composta por 263.884 pacientes com DCV que foram hospitalizados devido à SRAG/COVID-19. Os resultados obtidos reforçam a eficácia da vacinação contra a COVID-19 na redução da mortalidade entre esses pacientes. Observamos diferenças significativas entre os grupos vacinados e não vacinados, que se tornaram mais evidentes a partir do 30º dia após o início dos sintomas. Especificamente, a vacinação resultou em uma diminuição de 24% no risco de óbito nessa população. Além disso, os benefícios da vacinação foram ainda mais

evidentes após a administração da segunda dose (redução de 18% no risco de morte) e da dose de reforço (redução de 36% no risco de morte).

3.1.4.1 Fatores de Risco

Idosos são caracterizados como um grupo populacional vulnerável devido à baixa imunidade, especialmente aqueles com comorbidades, dessa forma esses indivíduos apresentam uma maior propensão para o desenvolvimento de doenças infecciosas⁶³⁻⁶⁵. A coorte examinada neste estudo, composta por pacientes com uma idade média de 67,5 anos (DP±15,2), foi predominantemente classificada como idosa. Além disso, observou-se uma alta prevalência de comorbidades associadas (69,3%), com diabetes (49,5%) e obesidade (17,9%) sendo as mais comuns. Através da nossa análise de riscos proporcionais de Cox, identificamos que a idade superior a 60 anos e a presença de comorbidades aumentou o risco de morte em 72% (HR: 1,72, IC95%:1,69-1,75, p<0.000) e 26% (HR: 1,26, IC95%: 1,24-1,27, p<0.000) respectivamente, enquanto a regressão de Poisson indicou um respectivo aumento de risco de 61% (IRR:1,61, IC95%:1,59-1,64,p<0.000) e 31% (IRR:1,31, IC95%:1,29-1,33,p<0.000).

Um estudo brasileiro conduzido por Sardinha et al. 2023⁶⁶, utilizando dados da plataforma SIVEP-GRIPE, avaliou diferenças nas características clínicas entre pacientes com e sem DCV em 2022. Este estudo⁶⁶ constatou que a idade acima de 60 anos estava associada à presença de DCV e à presença de comorbidades, como diabetes e obesidade, representando respectivamente 81% (Odds Ratio (OR): 1,81, IC95%: 1,77-1,86, p<0.001) e 17% (OR: 1,17, IC95%: 1,11-1,23, p<0.001) mais chances de desenvolverem essas condições em razão da presença de DCV.

Nossos achados, entretanto, corroboram com o estudo de Tessitore et al. (2021)⁶⁷, o qual observou uma incidência de 40% de comorbidades associadas em pacientes com DCV, identificando essa variável como um fator de risco independente para desfechos adversos, como morte e hospitalização. Este estudo⁶⁷ também apresentou um OR de 1,60 (IC95%:1,1-2,3, p=0.02), indicando uma probabilidade 60% maior de óbito entre indivíduos com comorbidades associadas. Um outro estudo realizado por Magalhães et al, 2022⁶⁸ também utilizando dados da plataforma SIVEP-GRIPE revela que comorbidades como diabetes e obesidade foram fatores significativos para desfechos como alta hospitalar e óbito em pacientes com DCV no Brasil.

Estudos científicos têm evidenciado que determinados fatores, como o sexo, podem desempenhar um papel significativo como fator de risco para a COVID-19^{64,65,69}. É amplamente reconhecido que o sexo masculino está associado a um maior risco de infecções e à gravidade da doença^{64,65,69}. Isso pode ser atribuído a uma imunidade mais fraca, resultante de fatores genéticos, hormonais e níveis mais elevados de ECA2 no endotélio dos vasos pulmonares^{64,65,69}. O estudo de Sardinha et al., 2023⁶⁶ comparou indivíduos com DCV vacinados e não vacinados no Brasil, e identificou um OR de 1.05, sugerindo que o sexo masculino tem 5% (IC95%: 1,11-1,10, p=0.002) mais chances de desenvolver COVID-19 caso não sejam vacinados. Complementando esses dados, em nossa coorte observamos uma distribuição por sexo quase igualitária, com 49,1% de mulheres e 50,9% de homens. Através de nossa análise de riscos proporcionais de Cox, identificamos que o fator sexo (masculino) elevou o risco de mortalidade em 3% (HR:1,03, IC95%: 1,02-1,05, p<0.000). Adicionalmente, a regressão de Poisson indicou um aumento de risco de 9% (IRR: 1,09, IC95%:1,07-1,10, p<0.000)

No que se refere ao fator cor de pele, é importante destacar que aspectos como a diferença do acesso à saúde, condições de pobreza e estado pró-inflamatório do sistema imunológico também são fatores cruciais para o desenvolvimento e agravamento da COVID-19⁶⁵. Nosso estudo apresentou predominantemente 52,3% dos indivíduos brancos, seguida por pardos, com 28,4%. Em nossa análise de riscos proporcional de Cox conseguimos verificar que indivíduos pretos apresentaram um risco 10% maior de óbito (HR: 1,10, IC95%: 1,07-1,13, p<0,001) em comparação aos indivíduos brancos. Por outro lado, indivíduos classificados como de cor amarela apresentaram um risco 12% menor de óbito (HR: 0,88, IC95%: 0,82-0,93, p<0,001).

Nenhum estudo utilizando os dados da plataforma SIVEP-GRIPE avaliou a associação da cor de pele com o risco de morte em indivíduos com DCV vacinados e não vacinados. Entretanto, diversos estudos indicam diferenças na prevalência da COVID-19 entre raças e etnias^{70,71}. Nos EUA, por exemplo, populações afro-americanas/negras e hispânicas apresentam taxas mais altas de infecção, sendo as representam a maioria das hospitalizações e mortes por COVID-19^{70,71}.

3.1.4.2 Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 – Desfecho óbito

Os resultados obtidos em nossa análise destacam a importância do esquema vacinal na redução da mortalidade por SRAG/COVID-19 em pacientes com DCV. A análise de

riscos proporcionais de Cox revelou que a segunda dose da vacina e a dose de reforço apresentaram um efeito protetor mais forte, reduzindo o risco de óbito em 9% (HR: 0,91, IC95%: 0,89-0,93, $p < 0.000$) e 23% (HR: 0,77, IC95%: 0,75-0,79, $p < 0.000$), respectivamente. Estes resultados enfatizam a importância da adesão completa ao esquema vacinal, incluindo a dose de reforço, para a obtenção do máximo benefício protetor.

A primeira dose, embora não tenha mostrado uma associação significativa (HR: 1,00, IC95%: 0,98-1,01, $p = 0.93$) com a redução do risco de óbito em nossa análise, é um passo essencial para a imunização completa e, portanto, não deve ser desconsiderada. Os resultados da regressão de Poisson reforçam essas conclusões, mostrando uma redução significativa no risco de óbito com a vacinação completa, incluindo a segunda dose (18% na redução do risco de morte – IRR: 0,82, IC95%: 0,81-0,84, $p < 0.000$) e a dose de reforço (36% na redução do risco de morte – IRR: 0,64, IC95%: 0,63-0,66, $p < 0.000$). A primeira dose também mostrou uma redução menor, mas ainda significativa, no risco de óbito (2% - IRR: 0,98, IC95%: 0,96-0,99, $p = 0.021$).

Corroborando com nossos achados, o estudo de Sardinha et al. 2023⁶⁶, o qual avaliou a efetividade da imunização em pacientes com DCV utilizando os dados da plataforma SIVEP-GRIPE, evidenciou que o número médio de dias de hospitalização até desfecho de cura ou morte foi inferior (32 dias) para não vacinados do que para o grupo dos vacinados (33 dias). Sugerindo que pacientes com DCV que desenvolveram SRAG/COVID-19 e foram vacinados têm uma sobrevida maior do que os não vacinados.

Entretanto, apesar das similaridades entre nosso estudo e o de Sardinha et al. 2023⁶⁶, é importante ressaltar algumas diferenças notáveis. Primeiramente, nosso estudo teve como objetivo principal avaliar a efetividade da vacinação tanto no esquema vacinal (vacinado/não vacinado) quanto no esquema vacinal completo (esquema em doses) no período de 2021 e 2022. O estudo de Sardinha et al. 2023⁶⁶, avaliou apenas a efetividade das duas primeiras doses no ano de 2022.

Diferenças nas abordagens estatísticas também podem ser notadas, enquanto optamos por um modelo de análise de riscos proporcionais de Cox e regressão de Poisson, o estudo de Sardinha et al. 2023⁶⁶, utilizou os testes de log-rank (Mantel-Cox) Breslow (Wilcoxon Generalizado). Apesar das similaridades e diferenças entre os dois estudos, é possível afirmar que ambos reforçam e evidenciam a importância crucial da imunização em

pacientes com DCV. Sugerindo que pacientes vacinados têm uma sobrevida maior dos os não vacinados.

Nenhum outro estudo brasileiro avaliou a efetividade da vacinação em pacientes com DCV, especialmente no que tange a utilização de dados da plataforma SIVEP-GRIPE. Nossas análises demonstram que mais importante que a primeira e segunda dose, a dose de reforço desempenha um papel mais protetivo contra o desfecho óbito em todas as análises. Isso reforça a ideia de que para indivíduos com DCV que desenvolveram SRAG/COVID-19 é necessário realizar o esquema completo de imunização. Estudos como o de Andrews e tal, 2022⁷², o qual avaliou a efetividade da dose de reforço em indivíduos adultos na Inglaterra, corroboram com nossos achados evidenciando que a imunização pela dose de reforço oferece um fator protetivo de 97,8% para a população geral⁷².

Entretanto, considerando esta coorte como uma população idosa, um estudo preliminar realizado por Victora et al, 2021⁷³ com objetivo de avaliar o impacto precoce da vacinação na população idosa brasileira, evidenciou uma diminuição significativa na redução de óbitos por COVID-19 entre pessoas com 80 anos ou mais, de mais de 25% nas primeiras 6 semanas após a vacinação para 12,4% na semana 19⁷³. De forma proporcional, a mortalidade reduziu para indivíduos de 70 a 79 anos, os autores destacam que as taxas de mortalidade foram 13 vezes maiores no grupo de idade de 80 anos ou mais em comparação com a dos indivíduos de 0 a 69 anos até a semana 6, e diminuíram para 5 vezes na semana 19⁷³. Evidenciando que a vacinação teve um impacto significativo na redução da mortalidade entre os idosos⁷³.

Esses achados possuem relevância significativa para estratégias de vacinação contra a COVID-19, particularmente no contexto de pacientes com DCV. Eles reforçam a necessidade de adesão ao esquema vacinal completo para a obtenção de proteção máxima. Além disso, a eficácia da imunização demonstrada em nossos estudo pela dose de reforço sugere a necessidade de políticas de saúde pública que incentivem a administração desta dose adicional, especialmente em populações de alto risco.

3.1.4.3 Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 – Desfecho Suporte Ventilatório

Substituindo o desfecho óbito pela necessidade do suporte ventilatório em relação ao esquema vacinal, nossas análises evidenciaram que fatores como idade superior a 60 anos (10% - IRR:1,10, IC95%: 1,08-1,12, p<0.000), sexo (9% - IRR: 1,09, IC95%: 1,08-1,11, p<0.000) e a presença de comorbidades associadas (46% - IRR: 1,46, IC95%: 1,44-1,49,

p<0.000) aumentam o risco de uso de algum tipo de suporte ventilatório em pacientes com DCV. Além disso, identificamos que o esquema vacinal pela regressão de Poisson reduziu em 29% (IRR: 0,71, IC95%: 0,70-0,72, p<0.000) o uso desses suportes. Quando analisado em esquema vacinal completo (esquema em doses). A primeira dose reduziu o risco de necessidade de suporte ventilatório em 7% (IRR: 0,93, IC95%: 0,91-0,96, p<0.000), a segunda dose reduziu em 21% (IRR: 0,79, IC95%: 0,77-0,81, p<0.000) e a dose de reforço apresentando um efeito protetor mais forte, reduziu o risco de necessidade de suporte ventilatório em 34% (IRR: 0,66, IC95%: 0,64-0,69, p<0.000).

O estudo de Sardinha et al. 2023⁶⁶, evidencia que no ano de 2022, 36,8% dos pacientes com DCV foram admitidos em uma UTI e que os não vacinados apresentaram 5,4% (OR: 1,054, IC95%: 1,01-1,09, p=0.005) mais chances de serem admitidos em uma UTI, tendo 16% (OR: 1,16, IC95%: 1,10-1,22, p<0.001) mais chances de serem submetidos a ventilação mecânica invasiva do que aqueles vacinados contra a COVID-19⁶⁶. O estudo também destaca que as maiores taxas de mortalidade no ano de 2022 em pacientes com DCV admitidos em UTI foi maior para pacientes com idade superior a 60 anos de idade⁶⁶.

Nosso estudo, possui números similares, no qual 39,5% desses pacientes necessitaram de internação em uma UTI e 22,5% necessitaram de algum suporte ventilatório durante o curso da doença. No entanto, o aspecto mais notável que observamos foi a disparidade na internação em UTI entre os vacinados (24,9%) e os não vacinados (60,2%). Além disso, enquanto apenas 6,60% do grupo vacinado necessitou de suporte ventilatório em algum momento durante o curso da doença, essa proporção foi significativamente maior no grupo de não vacinados, atingindo 45%.

A análise dos dados apresentados reforça o papel vital da vacinação na redução da necessidade de suporte ventilatório entre pacientes com DCV. É evidente que a vacinação completa, incluindo a dose de reforço, tem um efeito protetor significativo, diminuindo o risco de necessidade de suporte ventilatório em 34% (IRR: 0,66, IC95%: 0,64-0,69, p<0.000). Esta redução é de extrema relevância, uma vez que a necessidade de suporte ventilatório está associada a um pior prognóstico, com maior risco de complicações e mortalidade^{46,64,66,73}. Além disso, o uso de suporte ventilatório implica em custos mais elevados para o sistema de saúde, tanto em termos de recursos materiais quanto humanos^{46,64,66,73}. Portanto, a vacinação desempenha um papel duplo fundamental: melhora o

prognóstico dos pacientes e contribui para a eficiência do sistema de saúde, reduzindo a pressão sobre os recursos de terapia intensiva.

3.1.4.4 Limitações e pontos fortes do estudo

Ao considerar as limitações deste estudo, é crucial reconhecer que, como em qualquer pesquisa observacional, a possibilidade de viés de confusão não pode ser totalmente eliminada. Apesar da aplicação de métodos estatísticos robustos para controlar os fatores de confusão, ainda podem existir variáveis não observadas ou não consideradas que podem influenciar os resultados. A natureza retrospectiva da pesquisa pode introduzir vieses de seleção, uma vez que os pacientes incluídos podem não ser representativos de todos os pacientes com DCV que desenvolveram SRAG/COVID-19.

As potenciais fontes de viés neste estudo incluem o viés de informação, uma vez que os dados foram coletados retrospectivamente a partir de registros médicos, que podem conter erros ou omissões. Além disso, o viés de confusão pode ter ocorrido se existirem fatores de confusão não medidos ou mal medidos que estão associados tanto à exposição (vacinação) quanto ao desfecho (mortalidade ou necessidade de suporte ventilatório). A validade externa pode ser limitada, dado que o estudo foi realizado em uma população específica (pacientes com DCV), e os resultados podem não ser generalizáveis para outros grupos populacionais (população brasileira).

Entretanto, o estudo possui vários pontos fortes. Os achados são consistentes com a literatura existente, reforçando a eficácia da vacinação contra a COVID-19. A utilização de uma grande coorte nacional aumenta a precisão das estimativas e o poder estatístico do estudo. Além disso, a análise de riscos proporcionais de Cox e a regressão de Poisson são métodos estatísticos robustos que permitem controlar diversas variáveis de confusão simultaneamente. Embora a generalização dos resultados deste estudo deve ser considerada com cautela os resultados reforçam a eficácia da vacinação contra a COVID-19 na redução da mortalidade e da necessidade de suporte ventilatório em pacientes com DCV. Isso tem implicações diretas para políticas de saúde pública, enfatizando a importância de garantir a vacinação completa, incluindo a dose de reforço, especialmente em populações de alto risco.

A vacinação contra a COVID-19 é eficaz na redução da mortalidade e da necessidade de suporte ventilatório em pacientes com DCV. Isso é especialmente relevante, considerando que esses pacientes representam uma população de alto risco, com maior probabilidade de

desenvolver formas graves da doença e consequências adversas. A importância da adesão completa ao esquema vacinal, incluindo a dose de reforço, é enfatizada, uma vez que os benefícios da vacinação se tornam mais evidentes após a administração dessas doses subsequentes.

3.1.5 Conclusão

É importante reforçar que este estudo contribuiu significativamente para a literatura existente, fornecendo evidências robustas sobre a eficácia da vacinação contra a COVID-19 em pacientes com DCV. Nós concluímos que os resultados reforçam a importância da vacinação completa, incluindo a dose de reforço, para a obtenção do máximo benefício protetor. Finalmente, este estudo abre caminho para futuras pesquisas as quais poderiam explorar a eficácia da vacinação em outros grupos populacionais e em diferentes contextos. Além disso, pesquisas adicionais poderiam investigar os mecanismos pelos quais a vacinação reduz a mortalidade e a necessidade de suporte ventilatório em pacientes com DCV. Isso poderia fornecer novas evidências para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção mais eficazes.

4 CAPÍTULO 3

4.1 CONCLUSÃO

É importante reforçar que este estudo contribui significativamente para a literatura existente, fornecendo evidências robustas sobre a eficácia da vacinação contra a COVID-19 em pacientes com DCV. Nós concluimos que os resultados reforçam a importância da vacinação completa, incluindo a dose de reforço, para a obtenção do máximo benefício protetor. Finalmente, este estudo abre caminho para futuras pesquisas as quais poderiam explorar a eficácia da vacinação em outros grupos populacionais e em diferentes contextos. Além disso, pesquisas adicionais poderiam investigar os mecanismos pelos quais a vacinação reduz a mortalidade e a necessidade de suporte ventilatório em pacientes com DCV. Isso poderia fornecer novas evidências para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção mais eficazes.

5 CAPÍTULO 4

5.1 ASPECTOS DO ESTUDO

5.1.2 ASPECTOS ÉTICOS

Amparado pela resolução brasileira nº510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), no que diz respeito ao acesso público a banco de dados de domínio público e sem identificação de participantes, não é necessário a submissão de protocolos de pesquisa ao Conselho de Ética e Pesquisa (CEP) com seres humanos^{74,75}. Desta forma, este estudo não foi submetido à aprovação do CEP.

5.1.3 DISSEMINAÇÃO DE RESULTADOS

Tratou-se de um estudo observacional de coorte retrospectiva nacional, o qual observou a efetividade da imunização em pacientes cardiopatas. Desta forma, em uma avaliação prévia da literatura especializada com estudos semelhantes, evidencia-se que este estudo e resultados finais podem gerar publicações em revistas de alto impacto. A publicação principal dos resultados deve ser submetida para revistas (ou equivalentes) qualis A1.

5.1.4 *Limitações*

A grande limitação desse estudo e também em grande parte dos estudos observacionais é que as intervenções ou também chamadas de manipulações não podem ser controladas. Neste estudo, procuramos observar ao máximo a relação/exposição no mundo real (efetividade). Além disso, uma desvantagem desse estudo que podemos citar é a alocação entre grupo exposto e não exposto que não acontece de forma aleatória como nos ensaios clínicos randomizados. Para controlar essas possíveis variações, decidimos por aplicar métodos de restrição nos critérios de inclusão/exclusão e também na fase de análise de dados, aplicar o método de estratificação das variáveis em características disponíveis na plataforma SIVEP-GRIFE e que possam estar associadas a possíveis confundidores.

5.1.5 *Pontos Fortes*

Um dos pontos fortes deste estudo é a observação direta de uma sequência temporal entre o desenvolvimento de SRAG/COVID-19 e as possíveis exposições (vacinado ou não), o que pode ser útil para caracterização da história natural da doença. Além disso, estudos longitudinais de coorte podem ser considerados a melhor forma de inferir causalidade a partir

de uma associação, caso variáveis confundidoras e modificadores de efeitos sejam bem controladas. Por fim, por serem estudos de condução rápida e barata são mais eficientes.

5.1.6 Generalização dos Resultados

Em razão do caráter do desenho epidemiológico, estudos observacionais de coorte retrospectiva diferentemente de ensaios clínicos randomizados, possuem um maior potencial para generalização dos resultados. O não controle de alocação para os grupos exposto/não exposto, e a não manipulação da intervenção refletem o mundo real (efetividade) de possíveis intervenções e como elas funcionam em ambientes não controlados. Para nossa população brasileira, seria possível comparar com cuidado e atenção os resultados deste estudo com países em aspectos semelhantes ao Brasil.

5.1.7 Financiamento

Este estudo foi financiado pelos próprios autores, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Swenson, K. E. & Swenson, E. R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin* **37**, 749 (2021).
2. Guimarães, R. *et al.* Increasing impact of COVID-19 on young adults: evidence from hospitalisations in Brazil. *Public Health* **198**, 297 (2021).
3. Perazzo, H. *et al.* In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. *The Lancet Regional Health - Americas* **11**, (2022).
4. de Paiva, K. M. *et al.* Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol* **117**, 968–975 (2021).
5. Azevedo, R. B. *et al.* Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens* **35**, 4 (2021).
6. Kragstrup, T. W. *et al.* Plasma ACE2 predicts outcome of COVID-19 in hospitalized patients. *PLoS One* **16**, e0252799 (2021).
7. Zheng, M. ACE2 and COVID-19 Susceptibility and Severity. *Aging Dis* **13**, 360 (2022).
8. Singh, B., Singh, D., Verma, V., Yadav, R. & Kumar, R. Angiotensin-converting enzyme 2 as a potential therapeutic target for COVID-19: A review. *J Pharm Anal* **12**, 215–220 (2022).
9. Rodrigues, R. & de Oliveira, S. C. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression Levels in Patients with Comorbidities on COVID-19 Severity: A Comprehensive Review. *Microorganisms* **9**, (2021).
10. de Oliveira Lima, H. *et al.* Coronavirus disease-related in-hospital mortality: a cohort study in a private healthcare network in Brazil. *Scientific Reports 2022 12:1* **12**, 1–9 (2022).
11. Ferreira, L. S. *et al.* Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: A counterfactual analysis. *The Lancet Regional Health – Americas* **0**, 100397 (2022).
12. Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C. J., Ghosn, J. & Peiffer-Smadja, N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection* **28**, 202 (2022).
13. Feikin, D. R. *et al.* Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* **399**, 924 (2022).
14. Ferreira, L. S. *et al.* Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: A counterfactual analysis. *The Lancet Regional Health – Americas* **0**, 100397 (2022).
15. Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z. & Pierce, B. F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* **21**, 626–636 (2021).
16. P, N., R., N., B., V., S., R. & A., S. COVID-19: Invasion, pathogenesis and possible cure – A review. *J Virol Methods* **300**, 114434 (2022).

17. Channappanavar, R., Zhao, J. & Perlman, S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res* **59**, 118 (2014).
18. Watanabe, Y., Allen, J. D., Wrapp, D., McLellan, J. S. & Crispin, M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* **369**, 330 (2020).
19. Elfiky, A. A., Mahdy, S. M. & Elshemey, W. M. Quantitative structure-activity relationship and molecular docking revealed a potency of anti-hepatitis C virus drugs against human corona viruses. *J Med Virol* **89**, 1040–1047 (2017).
20. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **17**, 181–192 (2019).
21. Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* **215**, (2020).
22. Ge, X. Y. *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* **503**, 535–538 (2013).
23. Liu, M. *et al.* Potential Role of ACE2 in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Prevention and Management. *J Transl Int Med* **8**, 9–19 (2020).
24. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* **2020 19:3** **19**, 141–154 (2020).
25. Fu, Y., Cheng, Y. & Wu, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* **35**, 266–271 (2020).
26. Prompetchara, E., Ketloy, C. & Palaga, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* **38**, 1–9 (2020).
27. Moore, J. B. & June, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* **368**, 473–474 (2020).
28. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* **395**, 470–473 (2020).
29. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
30. Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **395**, 1033–1034 (2020).
31. Liu, Y. *et al.* Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J* **55**, (2020).
32. Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* **180**, 934–943 (2020).
33. Li, R. *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* **368**, 489–493 (2020).
34. Gao, W. J. & Li, L. M. [Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* **41**, 485–488 (2020).

35. Lai, C. C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* **53**, 404–412 (2020).
36. Phua, J. *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* **8**, 506–517 (2020).
37. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061 (2020).
38. Gautier, J. F. & Ravussin, Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring)* **28**, 848 (2020).
39. Vaira, L. A., Salzano, G., Deiana, G. & De Riu, G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* **130**, 1787 (2020).
40. Ahmadian, E. *et al.* Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol* **31**, (2021).
41. Xu, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* **8**, 420–422 (2020).
42. Gosangi, B. *et al.* COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol* **29**, 23 (2022).
43. Li, X. & Ma, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care* **24**, (2020).
44. Batah, S. S. & Fabro, A. T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* **176**, 106239 (2021).
45. Gibson, P. G., Qin, L. & Puah, S. H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* **213**, 54 (2020).
46. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* **94**, 91–95 (2020).
47. Boukhris, M. *et al.* Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol* **36**, 1068–1080 (2020).
48. Adu-Amankwaah, J. *et al.* The cardiovascular aspect of COVID-19. *Ann Med* **53**, 227 (2021).
49. De Almeida-Pititto, B. *et al.* Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* **12**, (2020).
50. Samavati, L. & Uhal, B. D. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol* **10**, 317 (2020).
51. Santos, A. M. dos *et al.* Excess deaths from all causes and by COVID-19 in Brazil in 2020. *Rev Saude Publica* **55**, 1–12 (2021).
52. Júnior, R. A. *et al.* The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System. *Rev Assoc Med Bras* **67**, 163–167 (2021).
53. Jardim, B. C., Migowski, A., de Miranda Corrêa, F. & Silva, G. A. e. Covid-19 in Brazil in 2020: impact on deaths from cancer and cardiovascular diseases. *Rev Saude Publica* **56**, (2022).

54. Coronavirus disease (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
55. Silveira, M. F. *et al.* The emergence of vaccine hesitancy among upper-class Brazilians: Results from four birth cohorts, 1982–2015. *Vaccine* **38**, 482–488 (2020).
56. Sato, A. P. S. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? *Rev Saude Publica* **52**, 96–96 (2018).
57. Fonseca, E. M. da, Shadlen, K. C. & Bastos, F. I. The politics of COVID-19 vaccination in middle-income countries: Lessons from Brazil. *Soc Sci Med* **281**, 114093 (2021).
58. Campanha Nacional de Vacinação contra Covid-19 - Conjuntos de dados - OPENDATASUS. <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/covid-19-vacinacao>.
59. Mahajan, R. *et al.* Standardized Protocol Items Recommendations for Observational Studies (SPIROS) for Observational Study Protocol Reporting Guidelines: Protocol for a Delphi Study. *JMIR Res Protoc* **9**, (2020).
60. Vandembroucke, J. P. *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* **4**, 1628–1654 (2007).
61. SRAG 2021 e 2022 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - OPENDATASUS. <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>.
62. InfoGripe: quase 70% dos casos de SRAG no Brasil são Covid-19. <https://portal.fiocruz.br/noticia/infogripe-quase-70-dos-casos-de-srag-no-brasil-sao-covid-19>.
63. Flook, M. *et al.* Informing the public health response to COVID-19: a systematic review of risk factors for disease, severity, and mortality. *BMC Infect Dis* **21**, (2021).
64. Gao, Y. dong *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* **76**, 428–455 (2021).
65. Zhang, J. jin, Dong, X., Liu, G. hui & Gao, Y. dong. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* **2022** *64*:1 **64**, 90–107 (2022).
66. Sardinha, D. M., Ferreira, A. L. da S., Guimarães, R. J. de P. S. e., Lima, K. V. B. & Lima, L. N. G. C. Clinical Characteristics and Outcomes among Vaccinated and Unvaccinated Patients with Cardiovascular Disease Who Were Hospitalized for COVID-19 in Brazil: Retrospective Cohort. *Vaccines (Basel)* **11**, (2023).
67. Tessitore, E. *et al.* Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease. *Open Heart* **8**, (2021).
68. Kajimoto Magalhães, B., Queiroz, F., Lúcia, M., Salomão, M. & Fernandes De Godoy, M. The impact of chronic cardiovascular disease on COVID-19 clinical course. *J Clin Transl Res* **8**, 308 (2022).
69. Lisco, G. *et al.* Covid-19 and the endocrine system: A comprehensive review on the theme. *J Clin Med* **10**, (2021).
70. Mackey, K. *et al.* Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths : A Systematic Review. *Ann Intern Med* **174**, 362–373 (2021).

71. Rodriguez, F. *et al.* Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes for Patients Hospitalized With COVID-19: Findings From the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation* **143**, 2332 (2021).
72. Andrews, N. *et al.* Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nat Med* **28**, 831 (2022).
73. Victora, C. G. *et al.* Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. *EClinicalMedicine* **38**, 101036 (2021).
74. Coelho Zito Guerriero, I., Cecilia Minayo, M. & Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, F. A aprovação da Resolução CNS nº 510/2016 é um avanço para a ciência brasileira. *Saúde e Sociedade* **28**, 299–310 (2019).
75. Lordello, S. R. & Silva, I. M. da. Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde: um panorama geral. *Revista da SPAGESP* **18**, 06–15 (2017).