



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

GUILHERME GERALDO LOVATO SORIO

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS À INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR COVID-19 EM
ADULTOS VACINADOS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Porto Alegre
2024

GUILHERME GERALDO LOVATO SORIO

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS À INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR COVID-19 EM
ADULTOS VACINADOS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto

Porto Alegre
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Sorio, Guilherme Geraldo Lovato
FATORES DE RISCO RELACIONADOS À INTERNAÇÃO
HOSPITALAR POR COVID-19 EM ADULTOS VACINADOS: UM
ESTUDO CASO-CONTROLE / Guilherme Geraldo Lovato Sorio.
-- 2024.
70 f.
Orientadora: Maria Helena da Silva Pitombeira
Rigatto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. hospitalização. 4.
comorbidade. 5. fatores de risco. I. Rigatto, Maria
Helena da Silva Pitombeira, orient. II. Título.

GUILHERME GERALDO LOVATO SORIO

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS À INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR COVID-19 EM
ADULTOS VACINADOS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas.

Aprovado em: 19 de janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Dimitris Rucks Varvaki Rados
UFRGS

Dra. Marina Verçoza Viana
UFRGS

Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker
UFRGS

Dra. Rita Mattiello
UFRGS

“A new scientific truth does not triumph by convincing its opponents and making them see the light, but rather because its opponents eventually die, and a new generation grows up that is familiar with it.”

Max Planck, *Scientific Autobiography and Other Papers*

Agradecimentos

Todas as pessoas e instituições que contribuíram para essa jornada, que culmina com a finalização deste trabalho, merecem minha profunda gratidão e meus sinceros agradecimentos.

Inicialmente agradeço aos pais Mara e Geraldo Sório, às irmãs Géssica e Taís Sório e demais familiares pelo suporte e pelo carinho. Agradeço à minha companheira, Carolina Possatti pelo apoio incondicional e compreensão pelo tempo que precisei disponibilizar ao projeto.

Agradeço à minha colega e amiga Beatriz Arns, com quem compartilhei semelhante trajetória e dividi projetos de pesquisa e demais colegas de trabalho desses dois últimos anos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e atualmente do Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital Moinhos de Vento pelo suporte nos ajustes e trocas de horários para que eu pudesse me dedicar às disciplinas da pós-graduação e me reunir com minha orientadora.

Agradeço ao Prof. Alexandre Zavascki pela inspiração e estímulo à pesquisa.

Expresso minha gratidão em especial à minha orientadora Prof^a. Maria Helena Rigatto pelo aprendizado e pela dedicada orientação durante todo meu caminho de pós-graduação.

Agradeço aos membros da banca examinadora, pelo tempo dedicado na avaliação deste trabalho, pelas sugestões e críticas construtivas.

Por fim, agradeço aos amigos, professores e todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, mesmo que não estejam nominalmente mencionados aqui.

RESUMO

Base teórica: Apesar da eficácia da vacinação na prevenção da COVID-19 grave, alguns indivíduos permanecem em risco elevado. Estudos anteriores não incluíram um grupo de comparação com infecções não graves nem uma população imunizada com CoronaVac. Ademais, as subvariantes omicron e a relevância do segundo reforço não foram abordadas.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo identificar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de COVID-19 grave com necessidade de internação hospitalar em pacientes com esquema vacinal primário completo e infectados pelo SARS-CoV-2.

Palavras-chave: *COVID-19, SARS-CoV-2, infecções irruptivas, comorbidade, fatores de risco, hospitalização*

ABSTRACT

Background: Despite the effectiveness of vaccination in preventing severe COVID-19, some individuals remain at elevated risk. Previous studies did not include a comparison group with non-severe infections nor a population immunized with CoronaVac. Furthermore, the omicron subvariants and relevance of the second booster were not addressed.

Objective: This study aimed to identify the risk factors related to the development of severe COVID-19 requiring hospital admission in patients with a complete primary vaccination schedule and infected by SARS-CoV-2.

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, comorbidity, breakthrough infections, risk factors, hospitalization*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção das publicações	16
Figura 2 – Marco conceitual da proposta deste estudo	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese dos trabalhos que avaliaram fatores relacionados à internação hospitalar em adultos vacinados

26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aHR - Razão de risco ajustada

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

IMC – Índice de Massa Corporal

COVID-19 - Coronavirus disease 2019

IC - Intervalo de confiança

ICC - Índice de Comorbidades de Charlson

dL - Decilitro

g - Gramas

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HR - Razão de risco

IRR - Incidence rate ratios

IQR - Amplitude interquartil

kg - Kilogramas

m² - Metros quadrados

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH - Medical Subject Headings

OR - Razão de odds

OMS - Organização Mundial de Saúde

PubMed - Public/Publisher MEDLINE

RNA - Ácido ribonucléico

RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SpO₂ - Saturação periférica de oxigênio

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VOC – *Variant of Concern*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1	Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	14
2.2	COVID-19	17
2.3	Vacinas contra COVID-19 autorizadas no Brasil.....	18
2.4	O declínio da resposta imunológica e da eficácia vacinal	20
2.5	Fatores associados a COVID-19 grave em pacientes vacinados.....	22
3.	MARCO CONCEITUAL.....	27
4.	JUSTIFICATIVA.....	28
5.	OBJETIVOS.....	29
5.1	Objetivo primário	29
5.2	Objetivos secundários.....	29
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
7.	ARTIGO	34
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
9.	PERSPECTIVAS FUTURAS	36
10.	ANEXOS E/OU APÊNDICES	37
10.1	STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of case-control studies	37

1. INTRODUÇÃO

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) é uma doença infecciosa respiratória causada pelo severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), oficialmente reconhecida como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.(1) A pandemia de COVID-19 desencadeou uma crise global de saúde pública, desafiando comunidades, sistemas de saúde e governos em todo o mundo. (2–4) A rápida disseminação do vírus e suas variantes destacaram a necessidade premente de estratégias eficazes de prevenção e controle. Nesse contexto, o desenvolvimento e a implementação de vacinas contra a COVID-19 emergiram como uma ferramenta vital para mitigação da gravidade da doença e para redução das taxas de internação hospitalar. (2)

A doença deixou uma marca indelével no sistema de saúde brasileiro nos últimos três anos. Até 13 de dezembro de 2023, ocorreram 772.386.069 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.987.222 mortes em todo o mundo, relatados pela OMS. O Brasil foi o 6º país no ranking de total de casos, mas 2º em total de mortes, com mais de 37,5 milhões de casos acumulados e mais de 702 mil mortes notificadas. Na 49ª semana epidemiológica, de 3 a 9 de dezembro de 2023, foram notificados 24.402 novos casos e 216 óbitos no país. (5,6)

Para conter e minimizar os impactos da COVID-19, foram implementados programas globais de vacinação. No país, até fevereiro de 2023, foram administrados esquemas vacinais abrangentes, envolvendo até quatro doses de quatro distintas vacinas, a saber: Ad26.COV2 (Johnson & Johnson), ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), and CoronaVac (Sinovac). (7,8) Essas vacinas foram administradas em regimes iniciais envolvendo uma ou duas doses, seguidas de reforços sequenciais. Visando inicialmente grupos específicos, como indivíduos imunossuprimidos, os reforços foram ampliados para toda a população devido ao surgimento de variantes de preocupação. (8,9) O progresso da vacinação resultou em uma redução significativa nas hospitalizações por COVID-19, levando a OMS a declarar o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional relacionada à COVID-19 em maio de 2023. (9,10)

Apesar da eficácia da vacinação primária e dos reforços subsequentes na prevenção de hospitalizações e mortes relacionadas à COVID-19, os dados indicam que alguns indivíduos continuam em risco elevado de desenvolver esses desfechos graves. (11–13) Este fenômeno suscita questionamentos cruciais sobre os fatores de risco associados à internação hospitalar por COVID-19 em adultos já imunizados. Compreender esses fatores é essencial não apenas

para otimizar as estratégias de prevenção, mas também para aprimorar a gestão clínica e a alocação de recursos em sistemas de saúde sobrecarregados. (14) Diferentes estratégias de vacinação adotadas pelos países contribuem para a dificuldade na generalização dos resultados de estudos sobre o tema. A diferença é particularmente acentuada em nações de média e baixa renda, onde a proporção de pessoas vacinadas é inferior, as publicações científicas são escassas e os esquemas vacinais se diferem dos adotados por países de alta renda. (8,15) Essa disparidade nas políticas de vacinação ressalta a necessidade crítica de considerar os contextos específicos de cada país ao avaliar a eficácia das estratégias de imunização. A diversidade de cenários socioeconômicos e epidemiológicos entre as nações exige uma abordagem cuidadosa na interpretação e aplicação dos dados, a fim de orientar decisões de saúde pública e otimizar os resultados em escala global.

Esta dissertação tem como objetivo investigar e analisar os fatores de risco que podem levar à internação hospitalar de adultos previamente vacinados contra a COVID-19. Ao explorar o tema, busca-se identificar padrões, correlações e lacunas no conhecimento que possam otimizar políticas de saúde pública e orientar práticas clínicas.

Ao longo desta dissertação, será abordado o panorama atual da vacinação contra a COVID-19 em adultos, examinando a eficácia das vacinas disponíveis contra doença grave e as variáveis que podem desafiar a imunidade adquirida. Além disso, serão analisados os fatores que podem contribuir para o adoecimento e a consequente internação hospitalar de indivíduos infectados, considerando elementos demográficos, comorbidades e o estado vacinal.

Em última análise, esta dissertação busca fornecer uma visão dos fatores de risco que levam a internação por COVID-19 em um cenário pós-vacinação, destacando a necessidade contínua de adaptação e aprimoramento das estratégias de saúde pública para proteger efetivamente a população adulta.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Foi realizada uma revisão sistematizada na base de dados PubMed/MEDLINE de artigos publicados no período de 2020 a outubro de 2023. A busca foi realizada através de combinações dos termos - COVID-19 e SARS-CoV-2 (grupo 1), hospitalization (grupo 2), comorbidity e risk Assessment (grupo 3), COVID-19 vaccines (grupo 4) e COVID-19 breakthrough infections (grupo 5). Os termos utilizados nos grupos 1, 2, 3 e 4 incluíram os termos MeSH (Medical Subject Headings) e seus respectivos “entry terms”, enquanto o grupo 5 foi pesquisado como “Supplementary Concept”. Foi utilizada a seguinte combinação de grupos de termos de busca: “(1 AND 2 AND 3 AND 4) OR (2 AND 3 AND 5)”. A relação completa de palavras englobadas em cada grupo está descrita abaixo.

Grupo 1: (COVID-19[mh] OR COVID 19[tw] OR “2019-nCoV Infection”[tw] OR “2019 nCoV Infection”[tw] OR “2019-nCoV Infections”[tw] OR “Infection, 2019-nCoV”[tw] OR “SARS-CoV-2 Infection”[tw] OR “Infection, SARS-CoV-2”[tw] OR “SARS CoV 2 Infection”[tw] OR “SARS-CoV-2 Infections”[tw] OR “2019 Novel Coronavirus Disease”[tw] OR “2019 Novel Coronavirus Infection”[tw] OR “COVID-19 Virus Infection”[tw] OR “COVID 19 Virus Infection”[tw] OR “COVID-19 Virus Infections”[tw] OR “Infection, COVID-19 Virus”[tw] OR “Virus Infection, COVID-19”[tw] OR COVID19[tw] OR “Coronavirus Disease 2019”[tw] OR “Disease 2019, Coronavirus”[tw] OR “Coronavirus Disease-19”[tw] OR “Coronavirus Disease 19”[tw] OR “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection”[tw] OR “COVID-19 Virus Disease”[tw] OR “COVID 19 Virus Disease”[tw] OR “COVID-19 Virus Diseases”[tw] OR “Disease, COVID-19 Virus”[tw] OR “Virus Disease, COVID-19”[tw] OR “SARS Coronavirus 2 Infection”[tw] OR “2019-nCoV Disease”[tw] OR “2019 nCoV Disease”[tw] OR “2019-nCoV Diseases”[tw] OR “Disease, 2019-nCoV”[tw] OR “COVID-19 Pandemic”[tw] OR “COVID 19 Pandemic”[tw] OR “Pandemic, COVID-19”[tw] OR “COVID-19 Pandemics”[tw] OR SARS-CoV-2[mh] OR “SARS-CoV-2 Virus”[tw] OR “SARS CoV 2 Virus”[tw] OR “SARS-CoV-2 Viruses”[tw] OR “Virus, SARS-CoV-2”[tw] OR “2019 Novel Coronavirus”[tw] OR “2019 Novel Coronaviruses”[tw] OR “Coronavirus, 2019 Novel”[tw] OR “Novel Coronavirus, 2019”[tw]

OR “COVID-19 Virus”[tw] OR “COVID 19 Virus”[tw] OR “COVID-19 Viruses”[tw] OR “Virus, COVID-19”[tw] OR “Wuhan Coronavirus”[tw] OR “Coronavirus, Wuhan”[tw] OR “COVID19 Virus”[tw] OR “COVID19 Viruses”[tw] OR “Virus, COVID19”[tw] OR “Viruses, COVID19”[tw] OR “Coronavirus Disease 2019 Virus”[tw] OR “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”[tw] OR “SARS Coronavirus 2”[tw] OR “Coronavirus 2, SARS”[tw] OR “2019-nCoV”[tw] OR “Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus”)

Grupo 2: (Hospitalization[mh] OR Hospitalization[tw])

Grupo 3: (Comorbidity[mh] OR Comorbidity[tw] OR “Risk Assessment”[mh] OR “Risk Assessment”[tw] OR “Risk Assessments”[tw] OR “Health Risk Assessment”[tw] OR “Assessment, Health Risk”[tw] OR “Health Risk Assessments”[tw] OR “Risk Assessment, Health”[tw] OR “Assessment, Risk”[tw] OR “Risk Analysis”[tw] OR “Analysis, Risk”[tw] OR “Risk Analyses”[tw])

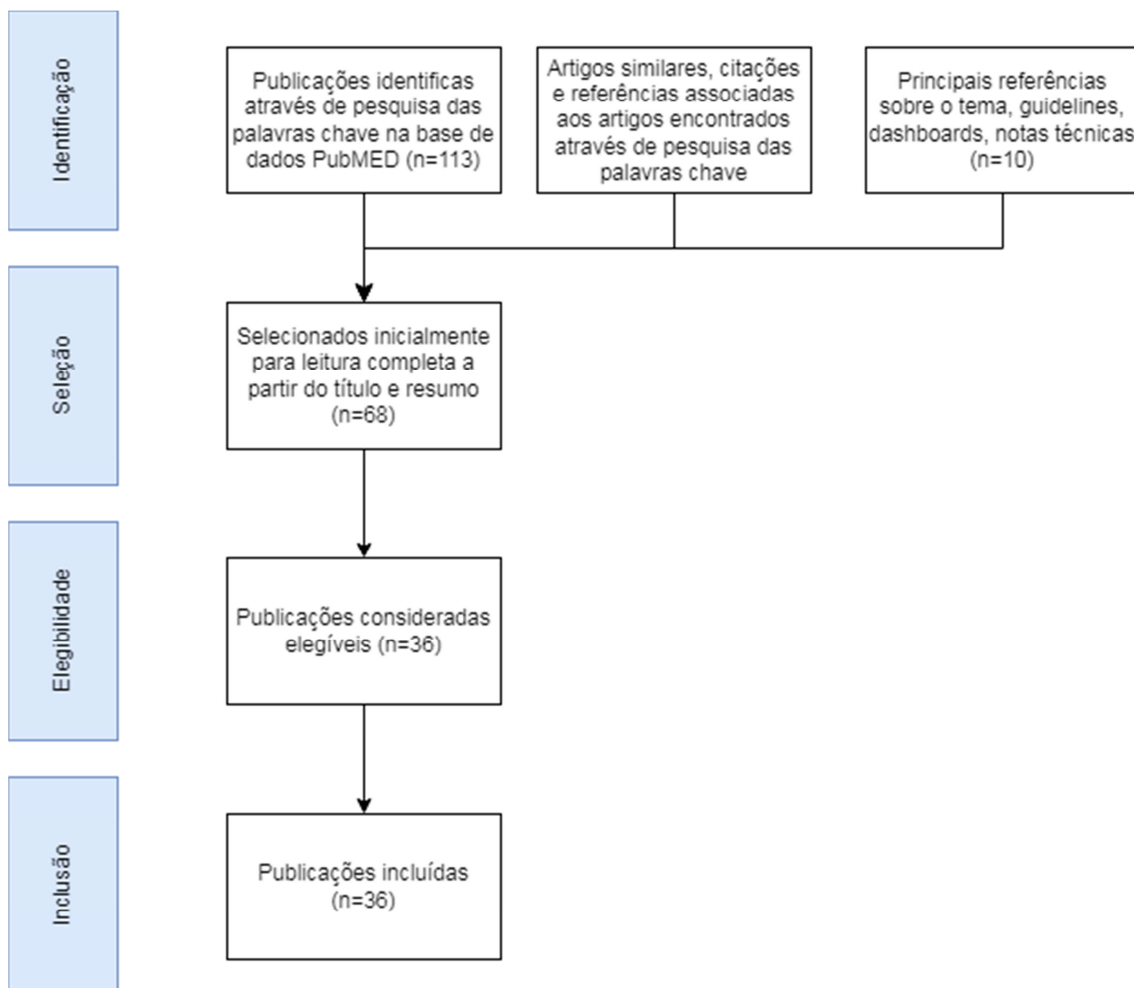
Grupo 4: (“COVID-19 vaccines”[mh] OR “COVID-19 vaccines”[tw] OR “COVID 19 Vaccines”[tw] OR “Vaccines, COVID-19”[tw] OR “COVID-19 Virus Vaccines”[tw] OR “COVID 19 Virus Vaccines”[tw] OR “Vaccines, COVID-19 Virus”[tw] OR “Virus Vaccines, COVID-19”[tw] OR “COVID-19 Virus Vaccine”[tw] OR “COVID 19 Virus Vaccine”[tw] OR “Vaccine, COVID-19 Virus”[tw] OR “Virus Vaccine, COVID-19”[tw] OR “COVID19 Virus Vaccines”[tw] OR “Vaccines, COVID19 Virus”[tw] OR “Virus Vaccines, COVID19”[tw] OR “COVID19 Virus Vaccine”[tw] OR “Vaccine, COVID19 Virus”[tw] OR “Virus Vaccine, COVID19”[tw] OR “COVID19 Vaccines”[tw] OR “Vaccines, COVID19”[tw] OR “COVID19 Vaccine”[tw] OR “Vaccine, COVID19”[tw] OR “SARS-CoV-2 Vaccines”[tw] OR “SARS CoV 2 Vaccines”[tw] OR “Vaccines, SARS-CoV-2”[tw] OR “SARS-CoV-2 Vaccine”[tw] OR “SARS CoV 2 Vaccine”[tw] OR “Vaccine, SARS-CoV-2”[tw] OR “SARS2 Vaccines”[tw] OR “Vaccines, SARS2”[tw] OR “SARS2 Vaccine”[tw] OR “Vaccine, SARS2”[tw] OR “Coronavirus Disease 2019 Vaccines”[tw] OR “Coronavirus Disease 2019 Vaccine”[tw] OR “Coronavirus Disease 2019 Virus Vaccine”[tw] OR “Coronavirus Disease 2019 Virus Vaccines”[tw] OR “Coronavirus Disease-19 Vaccines”[tw] OR “Coronavirus Disease 19 Vaccines”[tw] OR “Vaccines, Coronavirus Disease-19”[tw] OR “Coronavirus Disease-19 Vaccine”[tw] OR “Coronavirus Disease 19 Vaccine”[tw] OR “Vaccine, Coronavirus Disease-19”[tw] OR “COVID 19 Vaccine”[tw] OR

“Vaccine, COVID 19”[tw] OR “2019-nCoV Vaccine”[tw] OR “2019 nCoV Vaccine”[tw] OR “Vaccine, 2019-nCoV”[tw] OR “2019 Novel Coronavirus Vaccines”[tw] OR “2019 Novel Coronavirus Vaccine”[tw] OR “2019-nCoV Vaccines”[tw] OR “2019 nCoV Vaccines”[tw] OR “Vaccines, 2019-nCoV”[tw] OR “COVID-19 Vaccine”[tw] OR “Vaccine, COVID-19”[tw] OR “SARS Coronavirus 2 Vaccines”[tw])

Grupo 5: COVID-19 breakthrough infections [Supplementary Concept]

A revisão de literatura foi realizada em duas etapas. A primeira, do item 2.2 ao item 2.4 visou esclarecer e contextualizar acerca dos conceitos básicos que envolvem o tema da pesquisa. A segunda, no item 2.5, focou especificamente na questão de pesquisa, ou seja, aspectos relacionados a COVID-19 grave em pacientes vacinados contra a doença. A estratégia de seleção das referências bibliográficas é esquematizada na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção das publicações



2.2 COVID-19

De 28 de fevereiro de 2020, data em que o Ministério da Saúde recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19, até 26 de dezembro de 2023 foram confirmados 38.160.672 casos e 708.373 óbitos por COVID-19 no Brasil. Para o país, a taxa de incidência acumulada foi de 18.159 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 337,1 óbitos por 100 mil habitantes, implicando em uma taxa de letalidade de 1,9%. (5)

A apresentação clínica da doença varia desde a doença assintomática até a doença crítica. Inicialmente, a maioria das pessoas apresentava febre (83-99%), tosse (59-82%), fadiga (44-70%), anorexia (40-84%), falta de ar (31-40%), mialgias (11-35%). Outros sintomas inespecíficos incluem dor de garganta, congestão nasal, dor de cabeça, diarreia, náusea e vômito. A perda do olfato (anosmia) ou do paladar (ageusia) é relatada como uma manifestação clínica de relevância da doença. Idosos e pacientes imunossuprimidos em particular podem apresentar sintomas atípicos como fadiga, redução do estado de alerta, redução da mobilidade, diarreia, perda de apetite, delírio e ausência de febre. (16)

A gravidade da doença sintomática pode ser estratificada em quatro estágios. Antes da introdução da vacinação em larga escala, 40% das pessoas com COVID-19 desenvolviam doença leve, 40% doença moderada, aproximadamente 15% desenvolviam doença grave e 5% doença crítica. São fatores de risco identificados para a progressão da doença: idade superior a 60 anos (aumenta com a idade), diabetes, hipertensão, doença cardíaca, doença pulmonar crônica, tabagismo, doença cerebrovascular, doença renal crônica, imunossupressão e câncer. Pacientes sintomáticos sem evidências de pneumonia viral ou hipóxia são considerados como casos leves. Quando há sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia, respiração rápida), mas não há sinais de pneumonia grave, o caso é definido como moderado. Os sinais de pneumonia grave que definem a doença grave são frequência respiratória > 30 respirações por minuto, dificuldade respiratória grave ou SpO₂ <90% em ar ambiente. Por fim, a presença de síndrome respiratória aguda grave, sepse ou choque séptico caracterizam a doença crítica. (16)

Linhagens genéticas de SARS-CoV-2 têm surgido e circulado em todo o mundo desde o início da pandemia de COVID-19. Uma variante de preocupação (*variant of concern* ou VOC) é aquela para a qual há evidência de um aumento na transmissibilidade, doença mais grave (por exemplo, aumento de hospitalizações ou mortes), redução significativa na

neutralização por anticorpos gerados durante infecção ou vacinação anterior, eficácia reduzida de tratamentos ou vacinas ou falhas de detecção de diagnóstico. Atualmente a única variante classificada como VOC é a Omicron e suas linhagens descendentes. (16–19)

2.3 Vacinas contra COVID-19 autorizadas no Brasil

As vacinas para COVID-19 são ferramentas essenciais para controlar a pandemia de COVID-19. No entanto, mesmo com vacinas altamente eficazes, uma proporção de pessoas com esquema vacinal completo será infectada com o SARS-CoV-2 e uma parcela dessas desenvolverá formas graves. (20) Nesse contexto, é crucial investigar minuciosamente as disparidades entre as vacinas e as características das populações vacinadas a fim de aprimorar nossa compreensão dos fatores que influenciam a progressão da enfermidade.

Conforme a OMS, até 26 de novembro de 2023, 81% da população brasileira recebeu uma série primária completa de uma vacina contra a COVID-19, mas apenas 52% foram vacinados com pelo menos uma dose de reforço. (21)

Atualmente existem quatro formas para uma vacina contra COVID-19 ser disponibilizada no país: registro, uso emergencial, importação excepcional ou pelo consórcio Covax Facility (vacinas aprovadas pelo Organização Mundial de Saúde para o consórcio estão aptas a entrar no Brasil). Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 8 vacinas foram avaliadas para uso no território nacional. Entre elas, apenas a Coronavac (Sinovac/Butantan) foi aprovada para uso emergencial. As vacinas Sputnik e Covaxin tiveram autorização para importação excepcional. Por fim, as vacinas com registro autorizado ou concedido foram Oxford/Covishield (Astrazeneca/Fiocruz), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) e Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Comirnaty bivalente (Pfizer) e Spikevax bivalente (Moderna). Das vacinas citadas, excluindo-se as bivalentes, 4 foram efetivamente distribuídas e aplicadas como estratégia de preventiva de saúde pública, citadas a seguir em ordem decrescente de acordo com o número de doses distribuídas: Comirnaty, Oxford/Covishield, Coronavac e Janssen Vaccine. (22)

A Coronavac (Sinovac/Butantan) foi a primeira vacina a ser aprovada para uso emergencial, em 19 de janeiro de 2021. Utiliza plataforma de vírus inativado e é composta de duas doses com intervalo de aplicação de 14 a 28 dias. (7) Entre as pessoas que foram totalmente imunizadas, a eficácia da vacina ajustada foi de 65,9% (intervalo de confiança de 95% [IC], 65,2 a 66,6) para a prevenção de COVID-19 e 87,5% (IC 95%, 86,7 a 88,2) para a

prevenção de hospitalização, 90,3% (IC 95%, 89,1 a 91,4) para a prevenção de admissão na UTI, e 86,3% (IC 95%, 84,5 a 87,9) para a prevenção de morte relacionada a COVID-19. (23)

A Oxford/Covishield (Astrazeneca/Fiocruz) teve seu registro concedido em 12 de março de 2021. Utiliza plataforma com base em vetor viral do adenovírus recombinante de chimpanzé (ChAdOx1), deficiente para replicação que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S). É composta de duas doses com intervalo de aplicação entre 4 e 12 semanas. (7) Em pessoas que receberam duas doses padrão, a eficácia da vacina foi de 62,1% (IC 95% 41,0-75,7). 21 dias após a primeira dose, houve dez casos hospitalizados por COVID-19, todos no braço de controle, e dois foram classificados como COVID-19 grave, incluindo um óbito. (23,24)

A Comirnaty (Pfizer/Wyeth) teve seu registro concedido em 23 de fevereiro de 2021. Utiliza tecnologia de RNA mensageiro sintético que codifica a proteína S (spike) e é composta de duas doses com intervalo de aplicação de 21 dias. Com base em resultado de ensaio clínico, os dados sugerem 95% de eficácia na prevenção de COVID-19 (IC 95%, 90,3 a 97,6) para pessoas com idade ≥ 16 anos. (25)

A Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) teve autorização para uso emergencial aprovada em 31 de março de 2021 e posteriormente o registro concedido em 05 de abril de 2022. Utiliza tecnologia com base em vetor viral adenovírus sorotipo 26 recombinante e é utilizada em dose única. (7) Os dados preliminares do ensaio clínico do fabricante sugerem eficácia de 66,9% (IC 95%, 59,0 a 73,4) contra COVID-19 moderado a grave-crítica com início pelo menos 14 dias após a administração. A eficácia da vacina contra hospitalização ≥ 14 dias após a vacinação foi de 93,1% (IC 95%, 71,1% a 98,4%). (7,26)

É importante mencionar que os estudos de eficácia iniciais foram realizados antes da ampla difusão das variantes de interesse. Dados sugerem menor eficácia da vacina contra doenças confirmadas laboratorialmente e doenças sintomáticas causadas por variantes, assim como algum declínio na eficácia da vacina contra a infecção por SARS-CoV-2 ao longo do tempo. (27) Com o intuito de elevar a eficácia contra novas variantes, novas vacinas foram desenvolvidas. Atualmente duas delas, que acrescentaram as subvariantes Omicron em suas plataformas, estão autorizadas para uso no Brasil: Comirnaty bivalente (Pfizer), já incorporada ao programa nacional de imunizações, e Spikevax bivalente (Moderna). (7)

2.4 O declínio da resposta imunológica e da eficácia vacinal

Apesar dos extensos programas de vacinação realizados em todo o mundo para mitigar os efeitos da COVID-19, o declínio progressivo da proteção induzida pela vacina levou a um aumento acentuado de infecções entre indivíduos vacinados. (28–30) A rápida substituição da variante Delta do SARS-CoV-2 pela variante Omicron no final de 2021 e no início de 2022 também impactou de forma significativa nesse aumento. (31).

Em 2022, Feikin *et al.* realizaram uma revisão sistemática e meta-regressão para estimar a duração da eficácia das vacinas contra SARS-CoV-2 a partir de artigos publicados e pré-impresos e revisados por pares de 17 de junho de 2021 a 2 de dezembro de 2021, antes da variante omicron começar a circular amplamente. Ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da vacina contra a COVID-19 e estudos observacionais sobre a eficácia da vacina contra a COVID-19 foram elegíveis. Para estimar a mudança média na eficácia ou eficácia da vacina 1–6 meses após a vacinação completa foi utilizada uma meta-regressão de efeitos aleatórios. Dezoito estudos foram incluídos, dos quais quatro vacinas foram avaliadas: Pfizer–BioNTech–Comirnaty, Moderna–mRNA–1273, Janssen–Ad26.COV2.S, e AstraZeneca–Vaxzevria. Em média, a eficácia da vacina ou a eficácia contra a infecção por SARS-CoV-2 diminuiu do primeiro para o sexto mês após a vacinação completa em 21 pontos percentuais (IC 95%, 13,9 a 29,8) entre pessoas de todas as idades e 20,7 pontos percentuais (IC 95%, 10,2 a 36,6) entre os idosos (conforme definido por cada estudo, que tinham pelo menos 50 anos). Para a doença sintomática, a eficácia ou efetividade da vacina diminuiu 24,9 pontos percentuais (IC 95%, 13,4 a 41,6) em pessoas de todas as idades e 32 pontos percentuais (IC 95%, 11,0 a 69,0) em pessoas mais velhas. Para a doença grave, a eficácia ou efetividade da vacina diminuiu 10 pontos percentuais (IC 95%, 6,1 a 15,4) em pessoas de todas as idades e 9,5 pontos percentuais (IC 95%, 5,7 a 14,6) em pessoas mais velhas. (28)

Em 2023, Menegale *et al.* conduziram uma meta-análise para avaliar a taxa decrescente de eficácia vacinal contra infecção por Omicron e Delta e doença sintomática a qualquer momento desde a administração da última dose para diferentes vacinas e número de doses recebidas. Os estudos selecionados para essa metanálise foram artigos originais extraídos das bases de dados PubMed e Web of Science até 19 de outubro de 2022 que relataram estimativas de eficácia vacinal ao longo do tempo contra infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório e doença sintomática. Quarenta estudos foram incluídos na análise. As estimativas agrupadas de eficácia vacinal de um ciclo de vacinação primária contra a

infecção por Omicron confirmada em laboratório e doença sintomática foram ambas inferiores a 20% 6 meses após a administração da última dose. As doses de reforço restauraram a eficácia vacinal a níveis comparáveis aos adquiridos logo após a administração do ciclo primário. No entanto, 9 meses após a administração de reforço, a eficácia vacinal contra Omicron foi inferior a 30% contra infecção confirmada laboratorialmente e doença sintomática. A meia-vida da eficácia vacinal contra infecção sintomática foi estimada em 87 dias (IC 95%, 67 a 129) para Omicron em comparação com 316 dias (IC 95%, 240 a 470) para Delta. Taxas decrescentes semelhantes de eficácia vacinal foram encontradas para diferentes segmentos etários da população. (27)

Em 2023, Wu *et al.* produziram uma meta-análise de estudos publicados até 1º de dezembro de 2022 que relataram eficácia da vacina imediatamente e pelo menos 112 dias após uma série de vacina primária ou pelo menos 84 dias após uma dose de reforço. Os desfechos primários foram a eficácia da vacina contra infecções, hospitalizações e mortalidade por SARS-CoV-2, que foram avaliadas utilizando modelos meta-analíticos de três níveis. Sessenta e oito estudos foram reunidos para essa análise. Para infecções causadas por qualquer cepa de SARS-CoV-2, a eficácia vacinal da série primária foi reduzida de 83% (IC 95%, 80 a 86) no início do estudo (14–42 dias) para 62% (IC 95%, 53 a 69) em 112–139 dias. A eficácia da vacina no início do estudo foi de 92% (IC 95%, 88 a 94) para hospitalizações e 91% (IC 95%, 85 a 95) para mortalidade, e reduzida para 79% (IC 95%, 65 a 87) em 224–251 dias para hospitalizações e 86% (73–93) em 168–195 dias para mortalidade. A eficácia estimada da vacina foi inferior para a variante Omicron em termos de infecções, hospitalizações e mortalidade no início do estudo em comparação com outras variantes, mas as reduções subsequentes ocorreram a uma taxa semelhante entre as variantes. Para doses de reforço, abordadas principalmente em estudos Omicron, a eficácia da vacina no início do estudo foi de 70% (IC 95%, 56 a 80) contra infecções e 89% (IC 95%, 82 a 93) contra hospitalizações, e reduzida para 43% (IC 95%, 14 a 62) contra infecções e 71% (IC 95%, 51 a 83) contra hospitalizações em 112 dias ou mais. Infelizmente, até aquele momento, não estavam disponíveis estudos suficientes para relatar a eficácia da vacina de reforço contra a mortalidade. (32)

Considerando a redução da eficácia vacinal ao longo do tempo e a sua relação com as variantes de SARS-CoV-2 elucidadas pelas publicações acima, planejamos a inclusão dessas variáveis em nossas análises.

2.5 Fatores associados a COVID-19 grave em pacientes vacinados

No item 2.5, revisaremos os artigos que tratam dos fatores associados aos desfechos graves da COVID-19 em indivíduos vacinados. Ao final da revisão é apresentada na tabela 1 a síntese dos principais trabalhos, que avaliaram diretamente a questão de pesquisa desta dissertação, ou seja, fatores relacionados à internação hospitalar por COVID-19 em adultos vacinados.

Brosh-Nissimov *et al.* publicaram em novembro de 2021 as características clínicas de 152 pacientes que foram hospitalizados por infecção de escape por SARS-CoV-2. Foram avaliados pacientes que desenvolveram COVID-19 após 7 dias de aplicação da segunda dose da vacina Pfizer. A coorte foi caracterizada por uma alta taxa de comorbidades, a saber: hipertensão (108; 71%), diabetes (73; 48%), insuficiência cardíaca congestiva (41; 27%), doença renal crônica e doenças pulmonares (37; 24% cada), demência (29; 19%) e câncer (36; 24%), e apenas seis (4%) não tinham comorbidades. Sessenta (40%) dos pacientes eram imunocomprometidos. (33)

Stupica *et al.*, em 2022, avaliaram fatores de risco para hospitalização por COVID-19 em uma coorte que comparou pacientes hospitalizados não vacinados (n = 354) com pacientes hospitalizados com esquema vacinal primário completo (n = 175) durante o predomínio da variante delta (outubro a novembro de 2021). Nesse estudo, verificou-se que os pacientes vacinados eram mais velhos (mediana de 74 anos, IQR 64–83; vs mediana de 61,5, IQR 48,2–72; p <0.001), mais frequentemente imunocomprometidos (37 pacientes, 21,1%; vs 15 pacientes, 4,2%; p <0.001) e apresentavam pontuações mais altas no índice de comorbidade de Charlson (mediana de 4, IQR 3–6; vs mediana de 2, IQR 1–4; p <0.001). A frequência de doenças cardiovasculares (128 pacientes, 73,1%; vs 170 pacientes, 48%; p <0.001), pulmonares (35 pacientes, 20%; vs 32 pacientes, 9%; p <0.001) e Diabetes tipo 2 (62 pacientes, 35,4%; vs 51 pacientes, 14,4%; p <0.001) foi maior nos pacientes vacinados. (34)

Em 2022, Russo AG, *et al.* avaliaram o efeito combinado da vacinação contra a influenza e do primeiro reforço para COVID-19 em 618.964 idosos (>65 anos) observados de outubro de 2021 a março de 2022 em um estudo de coorte. Aqueles vacinados contra SARS-CoV-2 e influenza tiveram taxa de risco combinada de 0,73 (IC95% 0,62-0,86) de hospitalização por COVID-19 e 0,55 (0,49-0,62) de mortalidade geral em comparação com aqueles vacinados apenas contra SARS-CoV-2. (35)

Piernas *et al.*, em 2022, avaliaram o impacto do IMC em desfechos graves de COVID-

19. Conduziram um estudo de coorte de base populacional utilizando o banco de dados QResearch de registros de clínica geral e incluíram pacientes com 18 anos ou mais cadastrados em consultórios que fazia parte do banco de dados na Inglaterra entre 8 de dezembro de 2020 (data da primeira vacinação no Reino Unido), até 17 de novembro de 2021, com dados disponíveis sobre o IMC. Foram incluídas pessoas com 0-3 doses de vacina. Em suas análises, incluíram modelos multivariáveis de risco proporcional de Cox para estimar o risco de desfechos graves de COVID-19 associados ao IMC (IMC de referência 23 kg/m²) após a vacinação. Em pessoas que receberam pelo menos uma vacina (n=7.412.835), o risco de internação hospitalar ou morte aumentou linearmente com o IMC após cerca de 30 kg/m² em comparação com um IMC de 23 kg/m², mas não houve evidência de que o risco aumentou significativamente naqueles com IMC inferior a 30 kg/m². Após a segunda dose, houve associações claras em forma de J entre o IMC e a hospitalização e morte relacionadas com a COVID-19, com razões de risco significativamente mais elevadas em IMC muito baixos (por exemplo, 18 kg/m²) e muito elevados (por exemplo, 40 kg/m²) em comparação com IMC de 23 kg/m². Após a terceira dose, o número de casos de hospitalização e morte foi muito menor e houve pouca evidência de qualquer associação com IMC com ICs amplos de 95%. (36)

Hippisley-Cox *et al.*, em 2021, em seu estudo prospectivo de coorte, realizado no Reino Unido avaliou os fatores de risco relacionados à mortalidade e internação hospitalar relacionadas à COVID-19 em adultos após uma ou duas doses da vacina contra a COVID-19 através de dados extraídos de uma ampla base de dados nacional de dezembro de 2020 a junho de 2021. A mortalidade por COVID-19 aumentou com a idade, a pobreza, o sexo masculino e a origem étnica indiana e paquistanesa. As taxas de risco foram mais altas para pacientes com síndrome de Down (aumento de 12,7 vezes), transplante renal (8,1 vezes), doença falciforme (7,7 vezes), residência em lares de idosos (4,1 vezes), uso de quimioterapia (4,3 vezes), HIV/AIDS (3,3 vezes), cirrose hepática (3,0 vezes), condições neurológicas (2,6 vezes), transplante recente de medula óssea ou transplante de órgão sólido (2,5 vezes), demência (2,2 vezes) e Doença de Parkinson (2,2 vezes). Outras condições com risco aumentado (variando de aumentos de 1,2 a 2,0 vezes) incluíram doença renal crônica, câncer no sangue, epilepsia, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença coronariana, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, tromboembolismo, doença vascular periférica, e diabetes tipo 2. Um padrão semelhante de associações foi observado para internações hospitalares relacionadas à COVID-19. Nenhuma evidência indicou que as associações diferiram após a segunda dose, embora os riscos absolutos tenham sido reduzidos.

(12)

Em 2023, Meister *et al.* avaliaram os fatores de risco para infecção grave de escape por SARS-CoV-2 entre 19 de janeiro de 2021 e 9 de fevereiro de 2022 em pessoas com esquema vacinal completo na Estônia a partir de um banco de dados eletrônico nacional. O efeito protetor da vacinação contra COVID-19 grave permaneceu constante por até seis meses, e a dose de reforço ofereceu um benefício adicional pronunciado (aHR [taxa de risco ajustada] de hospitalização 0,32, IC 95% 0,19–0,54). O risco de COVID-19 grave foi maior entre aqueles com ≥ 50 anos de idade (aHR 2,06, IC 95% 1,25–3,42) e aumentou constantemente a cada década de vida. Sexo masculino (aHR 1,32, IC 95% 1,16–1,45), pontuação Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 1 (aHR 2,09, IC 95% 1,54–2,83) e uma série de comorbidades foram associados a um risco aumentado de internação por COVID-19. Entre essas comorbidades, as doenças renais demonstraram o efeito mais pronunciado no risco de hospitalização pela infecção (aHR 1,92, IC 95% 1,32–2,80). As outras doenças crônicas associadas a risco elevado foram doenças pulmonares crônicas (aHR 1,72, IC 95% 1,28–2,31), doenças cerebrovasculares (aHR 1,72, IC 95% 1,11–2,67), diabetes (aHR 1,71, IC 95% 1,29–2,27), doenças cardíacas (aHR 1,34, IC 95% 1,02–1,76) e câncer (aHR 1,42, IC 95% 1,04–1,94). (11)

Agrawal *et al.*, em 2022, conduziram coortes prospectivas em todas as quatro nações do Reino Unido reunindo informações da atenção primária, testes RT-PCR, vacinação, hospitalização e dados de mortalidade em 30 milhões de pessoas. Essas coortes consistiam em indivíduos com 18 anos ou mais que completaram seu esquema de vacinação primária (primeira e segunda doses) apenas com vacinas BNT162b2 (Pfizer) ou ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca) ou receberam doses de reforço subsequentes de vacinas BNT162b2 ou mRNA-1273 (Moderna) entre 8 de dezembro de 2020, e 28 de fevereiro de 2022. Tiveram como objetivo identificar fatores de risco para desfechos graves de COVID-19 (ou seja, hospitalização ou morte relacionada à COVID-19) em indivíduos que completaram seu esquema de vacinação primária contra COVID-19 e receberam a primeira vacina de reforço. As análises foram restritas àqueles que receberam um reforço de BNT162b2 ou mRNA-1273 e tiveram um desfecho grave de COVID-19, ou seja, hospitalização ou morte relacionada à COVID-19, entre 20 de dezembro de 2021 e 28 de fevereiro de 2022 (quando a variante Omicron B.1.1.529 era dominante). Nesse período, 59.510 (0,4%) do grupo da vacina primária e 26.100 (0,2%) daqueles que receberam o reforço tiveram desfechos graves relacionados à COVID-19. O risco de desfechos graves de COVID-19 foi reduzido após

receber o reforço (alteração da taxa: 8,8 eventos por 1.000 pessoas-ano para 7,6 eventos por 1.000 pessoas-ano). Idosos (≥ 80 anos vs 18–49 anos; RRa 3,60 [IC 95% 3,45–3,75]), aqueles com comorbidades (≥ 5 comorbidades vs nenhuma; 9,51 [IC 95% 9,07–9,97]), ser do sexo masculino (homem vs mulher; 1,23 [IC 95% 1,20–1,26]) e aqueles com certas condições de saúde subjacentes - em particular, indivíduos que recebem imunossupressores (sim vs não; 5,80 [IC 95% 5,53–6,09]) – e aqueles com doença renal crônica (estágio 5 vs nenhum; 3,71 [IC 95% 2,90–4,74]) permaneceram em alto risco apesar do reforço inicial. Indivíduos com histórico de infecção por COVID-19 apresentaram risco reduzido (infectados ≥ 9 meses antes da dose de reforço versus nenhuma infecção anterior; aRR 0,41 [IC 95% 0,29–0,58]). (13)

Assim, considerando as evidências de declínio da resposta imunológica e consequente redução da eficácia vacinal com o passar do tempo, elucidadas no item 2.4, necessitamos estudar a população vacinada a fim de determinar o intervalo ideal e número de doses de reforço necessárias. Além disso, investigar e analisar os fatores de risco que podem levar à internação hospitalar de indivíduos previamente vacinados é particularmente importante para a alocação de recursos em sistemas de saúde e a elaboração de estratégias de prevenção. Conforme a revisão realizada sobre o tema, no item 2.6, algumas lacunas sobre o tema ainda carecem de maiores esclarecimentos. Esses estudos não incluíram um grupo comparador com infecções não graves. Assim, podem estar subestimando as taxas de risco de evolução dos casos para doença grave, pois avaliaram os fatores a partir de uma população que inclui indivíduos não infectados. Além disso, as subvariantes Omicron ou a relevância do segundo reforço não foram abordadas, visto que as investigações foram limitadas a fevereiro de 2022. Por fim, nenhum desses estudos incluiu a população imunizada com Coronavac (Sinovac), vacina amplamente aplicada em países de média e baixa renda, incluindo o Brasil.

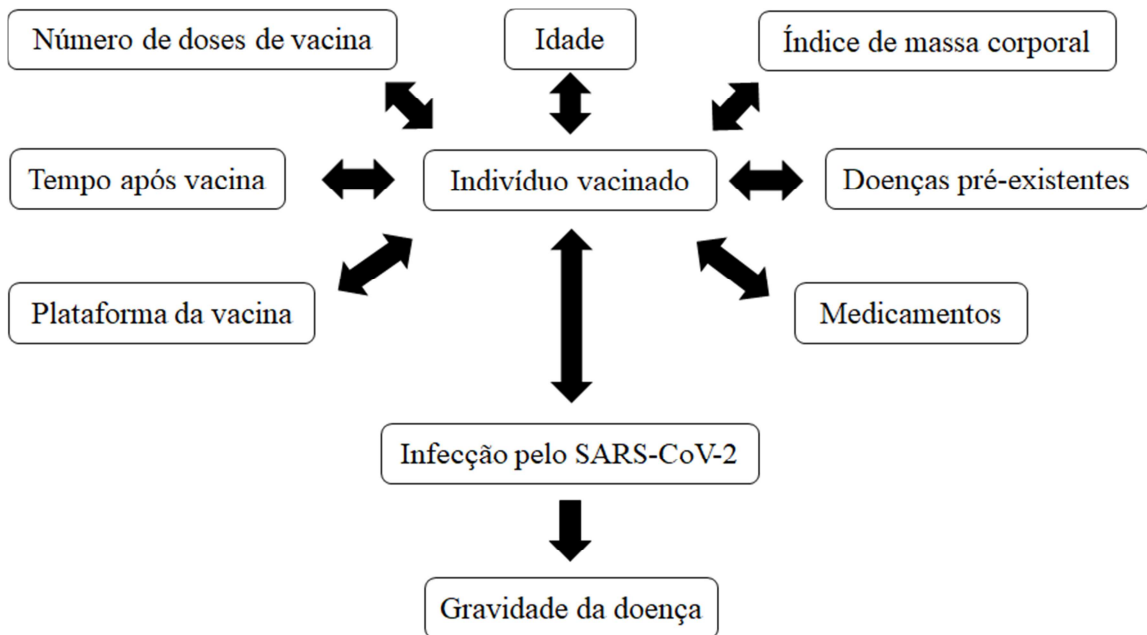
Tabela 1 - Síntese dos principais trabalhos que avaliaram fatores relacionados à internação hospitalar por COVID-19 em adultos vacinados

Estudo	Hippisley-Cox et al. (12)	Meister et al. (11)	Agrawal et al. (13)
Período	Dez/20-jun/21	Jan/21-fev/22	Dez/20-fev/22
Delineamento	Coorte prospectiva	Coorte retrospectiva	Coortes prospectivas
Nº de pacientes	6.952.440	184.132	16.208.600
População	Adultos de 19 a 100 anos	Indivíduos com ≥ 12 anos previamente não infectados	Indivíduos com ≥ 18 anos
Vacinação	Uma ou duas doses de BNT162b2 ou ChAdOx1	Dois doses de BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 ou uma dose de Ad26.COV2	Dois doses de BNT162b2 ou ChAdOx1 com ou sem o primeiro reforço com BNT162b2 ou mRNA-1273
Desfecho primário	Morte relacionada à COVID-19	Infecção de escape por SARS-CoV-2	Internação hospitalar ou morte relacionada à COVID-19
Desfecho secundário	Internação hospitalar relacionada à COVID-19	Internação hospitalar relacionada à COVID-19	-
Fatores de risco encontrados	Sexo masculino, etnia indiana ou paquistanesa, doença renal crônica (a partir do 3º estágio), diabetes tipo 2, cuidado domiciliar, neoplasia hematológica, transplantados, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, demência, doença de Parkinson, epilepsia, condições neurológicas raras, cirrose hepática, esquizofrenia ou transtorno bipolar	Seis meses após vacinação, sexo masculino, idade (≥ 50 anos), multicomorbidade, diabetes, doenças hepáticas crônicas, doenças renais, doenças pulmonares crônicas, doenças cerebrovasculares, diabetes, doenças cardíacas e neoplasias	Idade, sexo masculino e multicomorbidade, qualquer condição de saúde de interesse avaliada, principalmente imunossupressos, condições neurológicas raras e doença renal crônica
Fatores protetores encontrados	Dois doses de vacina	Dose de reforço	Dose de reforço, infecção prévia

3. MARCO CONCEITUAL

Abaixo é demonstrado de forma esquemática a relação entre as principais ideias que envolvem o tema de pesquisa. É esperada relevante associação entre o indivíduo vacinado e as variáveis que o circundam. A interação entre o indivíduo, as variáveis e a infecção pelo SARS-CoV-2 é supostamente determinante na capacidade de clarear a infecção e consequentemente implica em gravidade e desfecho da doença.

Figura 2. Marco conceitual da proposta deste estudo.



4. JUSTIFICATIVA

Apesar de a vacinação primária e doses adicionais terem se mostrado eficazes na prevenção de hospitalizações e óbitos relacionados à COVID-19 tanto em ensaios clínicos quanto em dados de mundo real, alguns indivíduos permanecem com risco elevado para essas apresentações da doença. Esse fenômeno levanta questões cruciais sobre os fatores de risco vinculados à internação hospitalar por COVID-19 em adultos em um cenário pós-vacinação. Esse projeto almeja encontrar informações relevantes que auxiliem na identificação dessa população em risco. A compreensão desses fatores é fundamental não apenas para aperfeiçoar as estratégias de prevenção, mas também para melhorar a gestão clínica e a alocação de recursos em sistemas de saúde que estão sujeitos à sobrecarga.

O delineamento e metodologia do estudo foram pensados supondo uma baixa incidência de internação e de doença grave em pacientes vacinados. Conforme a revisão sistematizada da literatura realizada, nenhum estudo com a mesma abordagem foi identificado, portanto espera-se que os resultados tenham impacto relevante sobre o entendimento da progressão da COVID-19 em pessoas vacinadas. Além disso, ao considerarmos a grande variabilidade nos tipos de vacinas aplicadas em cada país, com diferentes políticas de vacinação e variantes virais predominantes em cada região, esse estudo é único para a população que representa.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Determinar os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de doença grave por SARS-CoV-2 com necessidade de internação hospitalar em pessoas com esquema vacinal primário completo realizado com vacinas disponíveis nacionalmente.

5.2 Objetivos secundários

No subgrupo de pacientes internados, determinar os fatores de risco que contribuem para desfechos graves da COVID-19. Os desfechos graves avaliados são mortalidade em 30 dias e o desfecho combinado, que contempla morte em 30 dias, necessidade oxigenioterapia por cânula nasal de alto fluxo e/ou ventilação mecânica invasiva e não invasiva. De forma exploratória, planejamos avaliar os fatores de risco relacionados ao desfecho combinado de acordo com a variante de SARS-CoV-2 predominante em cada período (Delta ou Omicron e suas subvariantes).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157–60.
2. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Wells CR, Shoukat A, Singer BH, et al. The Impact of Vaccination on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreaks in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 12;73(12):2257.
3. Khosrawipour V, Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, et al. Failure in initial stage containment of global COVID-19 epicenters. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):863.
4. Bonaccorsi G, Pierri F, Cinelli M, Flori A, Galeazzi A, Porcelli F, et al. Economic and social consequences of human mobility restrictions under COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 7;117(27):15530.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Versão v2.0. <https://covid.saude.gov.br/>
6. World Health Organization 2023 [data.who.int](https://data.who.int/dashboards/covid19/cases), WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Cases [Dashboard]. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Vacinas. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/vacinas>
8. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2023 Dec 28]; Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. Nota técnica no 65/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-tecnicas/2021/sei_ms-0024429242-nota-tecnica-65-antecipacao-da-dose-de-reforco.pdf/view
10. Sarker R, Roknuzzaman ASM, None N, Shahriar M, Hossain MJ, Islam MR. The WHO has declared the end of pandemic phase of COVID-19: Way to come back in the normal life. *Health science reports* [Internet]. 2023 Sep 5 [cited 2023 Dec 28];6(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37674622/>
11. Meister T, Kolde A, Fischer K, Pisarev H, Kolde R, Kalda R, et al. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection

- among fully vaccinated people. *Sci Rep* [Internet]. 2023 May 26 [cited 2023 Dec 28];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37237050/>
12. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2023 Dec 28];374. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535466/>
 13. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet* [Internet]. 2022 Oct 15 [cited 2023 Dec 28];400(10360). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244382/>
 14. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2020 Apr 4;69(15):458.
 15. Gozzi N, Chinazzi M, Dean NE, Longini IM Jr, Halloran ME, Perra N, et al. Estimating the impact of COVID-19 vaccine inequities: a modeling study. *Nat Commun*. 2023 Jun 6;14(1):1–10.
 16. World Health Organization Living guidance for clinical management of COVID-19.; 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
 17. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
 18. Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature*. 2022;602(7898):654.
 19. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-CoV-2. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(COVID-19\)-variants-of-sars-cov-2](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(COVID-19)-variants-of-sars-cov-2).
 20. Birhane M, Bressler S, Chang G, Clark T, Dorrough L, Fischer M, et al. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1–April 30, 2021. *MMWR Surveill Summ*. 2021 May 5;70(21):792.
 21. World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19)

dashboard > Vaccines [Dashboard]. COVID-19 vaccines.
<https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>

22. Sistema de Informações de Insumos Estratégicos. SIES da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde- SMS/MS. Painel de Distribuição de Vacinas. https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19VAC_Distr/DEMAS_C19VAC_Distr.html

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 [recurso eletrônico] – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

24. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269).

25. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31 [cited 2023 Dec 28];383(27).

26. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against COVID-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23).

27. Menegale F, Manica M, Zardini A, Guzzetta G, Marziano V, d'Andrea V, et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2310650–e2310650.

28. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, 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*. 2022 Mar 3;399(10328):924.

29. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe COVID-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study. *BMJ*. 2022 Oct 3;379.

30. Menni C, May A, Polidori L, Louca P, Wolf J, Capdevila J, et al. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul 1;22(7):1002–10.

31. Kuhlmann C, Mayer CK, Claassen M, Maponga T, Burgers WA, Keeton R, et al. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose.

Lancet. 2022;399(10325):625.

32. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023 May;11(5):439.

33. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Nesher L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Nov;27(11).

34. Stupica D, Collinet-Adler S, Kejžar N, Jagodic Z, Poljak M, Nahtigal KM. The Impact of SARS-CoV-2 Primary Vaccination in a Cohort of Patients Hospitalized for Acute COVID-19 during Delta Variant Predominance. *J Clin Med Res*. 2022 Feb 23;11(5).

35. Russo AG, Faccini M, Decarli A, Cattaneo S, Tunesi S, Murtas R, et al. First SARS-CoV-2 vaccine booster and influenza vaccination: risk assessment of COVID-19 hospitalisation and death. *Epidemiol Prev*. 2022 Sep;46(5-6).

36. Piernas C, Patone M, Astbury NM, Gao M, Sheikh A, Khunti K, et al. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 Aug;10(8):571

7. ARTIGO

O artigo foi submetido para publicação em revista indexada.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de declarada o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, a COVID-19 segue a ser uma doença comum dentro dos hospitais. Nossos dados trazem algumas novas percepções importantes para o tópico. Mais da metade da nossa população estudada foi imunizada com a vacina Coronavac (Sinovac), gerando evidências para os países que a utilizaram como estratégia de saúde pública de prevenção da COVID-19, principalmente nações de baixa e média renda.

Como incluímos pacientes infectados de fevereiro de 2021 e março de 2023, pudemos avaliar um período amplo da pandemia, garantindo múltiplos esquemas vacinais, avaliação de pacientes com a 4ª dose e infecções por diferentes variantes de SARS-CoV-2. Embora seja de grande relevância a avaliação de indivíduos imunizados com a vacina bivalente, deliberadamente decidimos não os incluir em nossas análises devido ao importante viés de seleção: inicialmente essa vacina foi recomendada apenas para grupos prioritários, os quais incluíam idosos e portadores de comorbidades.

Conseguimos demonstrar que muitos dos fatores de risco encontrados em coortes prévias de pacientes vacinados, como idade, sexo e multimorbidade, também são identificados em pacientes vacinados que foram efetivamente expostos ao vírus. Divergindo das grandes coortes anteriormente mencionadas, comparamos os fatores de risco para progredir para apresentações graves da doença apenas entre pacientes com infecção documentada por SARS-CoV-2. Dessa forma, mitigamos a interferência dos indivíduos não expostos ao vírus em nossas análises. A correta identificação das pessoas com maior probabilidade de desenvolver doença grave é fundamental para a criação e aperfeiçoamento de estratégias direcionadas à prevenção e ao tratamento.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O conhecimento acerca da COVID-19 evoluiu de forma muito rápida em um curto período de tempo, pois foi necessária a adaptação frente a um cenário epidemiológico em constante mudança e um vírus com alta capacidade mutacional. Nesse contexto, o seguimento da população vacinada deve ser continuado a fim de determinar o intervalo ideal e número de doses de reforço necessárias.

Diante desse desafio, os fatores de risco para COVID-19 grave precisarão ser periodicamente reavaliados à medida que novas variantes surgem e novas vacinas são desenvolvidas. Esperamos que nossa metodologia possa ser reaplicada para reavaliação dos fatores de risco em um contexto de novas variantes e vacinas que incluam novas variantes em suas plataformas.

10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

10.1 STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of case-control studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		(b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	
Data sources / measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	

		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
Main results	1 6	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	1 7	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	1 8	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	1 9	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	
Interpretation	2 0	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	2 1	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	
Other information			
Funding	2 2	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	