

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**  
**Infectologia e Medicina Tropical**

Eduardo Villela de Moraes

**ANÁLISE ESTATÍSTICA ABRANGENTE REVELA BENEFÍCIOS SIGNIFICATIVOS  
DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS:  
escore de propensão, ajuste de covariáveis e importância de características  
por permutação**

Belo Horizonte

2025

Eduardo Villela de Moraes

**ANÁLISE ESTATÍSTICA ABRANGENTE REVELA BENEFÍCIOS SIGNIFICATIVOS  
DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS:  
escore de propensão, ajuste de covariáveis e importância de características  
por permutação**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Milena Soriano Marcolino.

Coorientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Magda Carvalho Pires e Prof. Dr. Unai Tupinambás.

Belo Horizonte

2025

M827a Moraes, Eduardo Villela de.  
Análise estatística abrangente revela benefícios significativos da vacinação contra COVID-19 em pacientes hospitalizados [recurso eletrônico]: escore de propensão, ajuste de covariáveis e importância de características por permutação. / Eduardo Villela de Moraes. - - Belo Horizonte: 2025.  
163f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.  
Coorientador (a): Magda Carvalho Pires; Unaí Tupinambás.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Vacinas contra COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4. Mortalidade. 5. Fatores de Risco. 6. Pontuação de Propensão. 7. Aprendizado de Máquina. 8. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Pires, Magda Carvalho. III. Tupinambás, Unaí. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 506.6

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA  
TROPICAL

### **ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Aos quatorze dias do mês de maio de dois mil e vinte e cinco (14/05/2025), às 14:00 (quatorze) horas, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 470ª defesa de dissertação de **EDUARDO VILLELA DE MORAES**, número de registro 2024665866, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube a professora **MILENA SORIANO MARCOLINO**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - ORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. UNAI TUPINAMBÁS – COORIENTADOR (UFMG)**, **PROFA. MAGDA CARVALHO PIRES - COORIENTADORA (DEST/UFMG)**, **PROFA. JULIA FONSECA DE MORAIS CAPORALI (UFMG)**, **PROFA. THAIS ROTSEN CORREA (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **dissertação de Mestrado**, intitulada: ***"Análise estatística abrangente revela benefícios significativos da vacinação contra covid-19 em pacientes hospitalizados: escore de propensão, ajuste de covariáveis e importância de características por permutação"***. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar a dissertação **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato e ao público, pela presidente da Comissão. O aluno e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

**Belo Horizonte, 14 de maio de 2025.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:

---



Documento assinado eletronicamente por **Thais Rotsen Correa, Professora do Magistério Superior**, em 14/05/2025, às 18:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Unai Tupinambas, Professor do Magistério Superior**, em 15/05/2025, às 15:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Milena Soriano Marcolino, Professora do Magistério Superior**, em 15/05/2025, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Magda Carvalho Pires, Subchefe**, em 15/05/2025, às 16:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Julia Fonseca de Moraes Caporali, Professora do Magistério Superior**, em 16/05/2025, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4159740** e o código CRC **535C7F0D**.

---

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Reitora:** Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor:** Prof. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Profa. Isabela Almeida Pordeus

**Pró-Reitor Adjunto de Pós-Graduação:** Prof. Eduardo Soares Neves Silva

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Fernando Marcos dos Reis

**Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa:** Profa. Jacqueline Aparecida Takahashi

**Diretora da Faculdade de Medicina:** Profa. Alamanda Kfoury Pereira

**Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:** Profa. Cristina Gonçalves Alvim

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Profa. Ana Cristina Simões e Silva

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Prof. Fernando Antônio Botoni

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Infectologia e Medicina Tropical:** Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Infectologia e Medicina Tropical:** Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:**

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Walderez Ornelas Dutra

Raquel Soares Bandeira Câmara – Representante discente

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pela dádiva da vida, pela saúde, e por me permitir concluir mais uma etapa importante da minha trajetória.

Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram incondicionalmente nos estudos, deixo minha eterna gratidão. O apoio e os valores que me transmitiram foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui. À minha esposa Patrícia, companheira incansável, obrigada por sua paciência, compreensão e apoio em todos os momentos, mesmo nos mais difíceis. Você caminhou comigo com amor e firmeza, e isso fez toda a diferença. À minha filha Lavínia, minha razão de viver, que, mesmo tão pequena, já entende que o papai estuda para ser professor, e sonha que um dia eu seja o seu. Que o futuro nos permita viver esse sonho juntos.

Minha profunda gratidão à minha orientadora, Professora Doutora Milena Soriano Marcolino, amiga desde os tempos da residência, colega de plantões intensos e agora guia nesta etapa acadêmica. Sua dedicação à medicina, sua paixão pelo ensino e pesquisa, e sua generosidade em compartilhar conhecimento foram inspirações constantes. Obrigado por ter acreditado no projeto desde a primeira ligação e por ter me acompanhado até a revisão final desta dissertação com tanto acolhimento e excelência.

Agradeço também à Professora Doutora Magda Carvalho Pires, coorientadora deste trabalho, por sua vasta experiência em estatística aplicada à saúde e por sua constante disponibilidade em esclarecer dúvidas metodológicas com precisão e generosidade — sua contribuição foi fundamental para o rigor analítico desta pesquisa. Ao Professor Doutor Unai Tupinambás, também coorientador, médico infectologista de referência nacional e pesquisador respeitado, meu reconhecimento e gratidão pela orientação criteriosa e pelos valiosos insights clínicos e científicos que enriqueceram profundamente o trabalho. Sua atuação comprometida durante toda a pandemia e sua dedicação à ciência e à saúde pública serviram de inspiração contínua ao longo deste percurso.

Por fim, agradeço a todos os colaboradores do projeto, cujo trabalho em equipe foi essencial para a realização desta pesquisa. Um agradecimento especial aos pacientes, que mesmo de forma anônima, confiaram à ciência fragmentos de suas histórias — muitos deles, inclusive, contribuíram com o que tinham de mais precioso:

a própria vida. Este trabalho é, sobretudo, uma forma de honrar cada trajetória, cada luta silenciosa e cada aprendizado que nos deixaram. Que os resultados aqui apresentados representem, ainda que modestamente, um retorno àqueles que nos ensinaram tanto, mesmo sem saber.

## RESUMO

**Introdução:** As vacinas contra a covid-19 previnem de modo eficaz a infecção e a hospitalização pela doença. No entanto, poucos estudos populacionais compararam as características clínicas, o status vacinal e os desfechos dos pacientes hospitalizados por covid-19 utilizando métodos estatísticos avançados. Nosso objetivo é preencher essa lacuna da evidência, comparando pacientes vacinados e não vacinados hospitalizados pela covid-19. **Métodos:** Esta coorte retrospectiva incluiu pacientes adultos com covid-19 admitidos de março de 2021 a agosto de 2022 em 27 hospitais. As características clínicas, o status de vacinação e os desfechos foram extraídos dos prontuários médicos. Pacientes vacinados e não vacinados foram comparados utilizando análises de escore de propensão, calculadas com base em variáveis associadas ao status de vacinação e/ou aos desfechos, incluindo ondas da pandemia. O efeito da vacinação também foi avaliado por ajuste de covariáveis e importância das características por permutação. **Resultados:** Dos 3.188 pacientes, 1.963 (61,6%) não estavam vacinados e 1.225 (38,4%) estavam completamente vacinados. Entre esses, 558 pacientes vacinados foram pareados com 558 não vacinados. Pacientes vacinados apresentaram menores taxas de mortalidade (19,4% vs. 33,3%), ventilação mecânica invasiva (VMI - 18,3% vs. 34,6%), ventilação mecânica não invasiva (VMNI - 10,6% vs. 22,0%), admissão em unidade de terapia intensiva (UTI - 32,0% vs. 44,1%), uso de drogas vasoativas (21,1% vs. 32,6%), diálise (8,2% vs. 14,7%), tempo de internação hospitalar (7,0 vs. 9,0 dias) e eventos tromboembólicos (3,9% vs. 7,7%),  $p < 0,05$  para todos. A análise multivariada ajustada para risco demonstrou uma associação inversa entre vacinação e mortalidade intra-hospitalar (razão de chances ajustada [aOR] = 0,42, intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,31–0,56;  $p < 0,001$ ), assim como VMI (aOR = 0,40, IC 95%: 0,30–0,53;  $p < 0,001$ ). Esses resultados foram consistentes em todas as análises, incluindo a importância das características por permutação. **Conclusão:** Pacientes vacinados admitidos em hospital com covid-19 apresentaram mortalidade e outros desfechos graves significativamente mais baixos do que os não vacinados durante as ondas Delta e Ômicron. Esses achados têm implicações importantes para estratégias de saúde pública e reforçam a importância dos esforços de vacinação, especialmente em países de baixa renda, onde a cobertura vacinal ainda é subótima.

**Palavras-chave:** covid-19; SARS-CoV-2; Brasil; vacina; gravidade da doença; mortalidade; fatores de risco; escore de propensão; aprendizado de máquina.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 vaccines effectively prevent infection and hospitalization. However, few population-based studies have compared the clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 using advanced statistical methods. Our objective is to address this evidence gap by comparing vaccinated and unvaccinated patients hospitalized for COVID-19. **Methods:** This retrospective cohort included adult COVID-19 patients admitted from March 2021 to August 2022 from 27 hospitals. Clinical characteristics, vaccination status, and outcomes were extracted from medical records. Vaccinated and unvaccinated patients were compared using propensity score analyses, calculated based on variables associated with vaccination status and/or outcomes, including waves. The vaccination effect was also assessed by covariate adjustment and feature importance by permutation. **Results:** From the 3,188 patients, 1,963 (61.6%) were unvaccinated and 1,225 (38.4%) were fully vaccinated. Among these, 558 vaccinated individuals were matched with 558 unvaccinated ones. Vaccinated patients had lower rates of mortality (19.4% vs. 33.3%), invasive mechanical ventilation (IMV-18.3% vs. 34.6%), noninvasive mechanical ventilation (NIMV-10.6% vs. 22.0%), intensive care unit admission (ICU-32.0% vs. 44.1%) vasoactive drug use (21.1% vs. 32.6%), dialysis (8.2% vs. 14.7%) hospital length of stay (7.0 vs. 9.0 days), and thromboembolic events (3.9% vs. 7.7%),  $p < 0.05$  for all. Risk-adjusted multivariate analysis demonstrated a significant inverse association between vaccination and in-hospital mortality (adjusted odds ratio [aOR]=0.42, 95% confidence interval [CI]: 0.31–0.56;  $p < 0.001$ ) as well as IMV (aOR=0.40, 95% CI: 0.30–0.53;  $p < 0.001$ ). These results were consistent in all analyses, including feature importance by permutation. **Conclusion:** Vaccinated patients admitted to hospital with COVID-19 had significantly lower mortality and other severe outcomes than unvaccinated ones during the Delta and Omicron waves. These findings have important implications for public health strategies and support the critical importance of vaccination efforts, particularly in low-income countries, where vaccination coverage remains suboptimal.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; hospitalizations; Brazil; vaccine; severe illness; mortality; propensity score; machine learning.

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo

- Figure 1 – Flowchart of COVID-19 patients included in the study. 52
- Figure 2 – Effects of vaccination on mortality (A) and IMV (B) in an original unmatched cohort (crude), covariate adjustment, matching (PSM) (crude and doubly robust), IPW (crude and doubly robust) and PS as a covariate (crude and doubly robust). Forest plots on the log scale show unadjusted and multivariable-adjusted odds ratios (ORs; indicated by diamonds) and 95% confidence intervals (CIs; indicated by the horizontal bars). [...]. 58
- Figure 3 – The most important variables for the predictive models of mortality (A) and IMV (B). In the graph, the size of each bar reflects the importance of the variable for classifying instances for the outcome of interest, while the direction of the bar indicates the association of the variable with the outcome - whether the variable worsens or minimizes the outcome. [...]. 59

### Supplementary Figure

- Figure S1 – The Love plot shows changes in absolute standardized mean differences of covariates before matching (green dots), after matching (red dots), and weighted (blue dots). The covariates between the two cohorts were well balanced after matching as assayed by the absolute standardized mean difference  $< 0.1$ . 74

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Comparação entre vacinas contra covid-19 utilizadas no Brasil	29
Quadro 2 – Desfechos analisados e suas respectivas definições	38
Quadro 3 – Descrição dos métodos de escore de propensão utilizados	41

## LISTA DE TABELAS

### Artigo

Table 1 – Baseline demographics and clinical characteristics: COVID-19 unmatched and matched patients	54
Table 2 – Outcomes during hospital stay: COVID-19 matched <sup>a</sup> patients	56

### Supplementary Tables

Table S1 – Hospital Characteristics: name, city (state), region, financing, and academic affiliation	70
Table S2 – COVID-19 vaccine: unmatched and matched patients	72
Table S3 – Outcomes during hospital stay: COVID-19 unmatched	73
Table S4 – Symptoms, exams at admission, and medications during hospital stay: COVID-19 matched <sup>a</sup> patients	75
Table S5 – Effects of vaccination on mortality: Original, matched, inverse probability weighting (IPW) and propensity score (PS) as a covariate. Crude and after covariate adjustment	77
Table S6 – Effects of vaccination on invasive mechanical ventilation: Original, atched, inverse probability weighting (IPW) and propensity score (PS) as a covariate. Crude and after covariate adjustment	79
Table S7 – Accuracy of the XGBoost model	80
Tabela 1- Desfechos durante a internação hospitalar: comparação entre vacinados com uma dose e não vacinados	82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
EP	Escore de propensão
EPC	Escore de propensão como covariável
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato sérico
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança 95%
IIQ	Intervalos interquartis
IMC	Índice de massa corporal
IPT	Inverso da probabilidade de tratamento
LRA	Lesão renal aguda
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PaO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
PCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
PCR	Proteína C reativa
PEP	Pareamento por escore de propensão
pH	Potencial hidrogênio
RL	Regressão logística
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase precedida de Transcrição Reversa
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo

SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TP	Tempo de protrombina
TR-AG	Testes rápidos de antígeno
TVP	Trombose venosa profunda
UTI	Unidade de terapia intensiva
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VMNI	Ventilação mecânica não invasiva
VOCs	<i>Variants of concern</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>18</b>
3.1	EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19	18
3.2	VIROLOGIA E TRANSMISSÃO	19
3.3	MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS	19
3.4	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	21
3.5	FATORES DE RISCO PARA GRAVIDADE	23
<b>3.5.1</b>	<b>Fatores do hospedeiro</b>	<b>23</b>
<b>3.5.2</b>	<b>Fatores do patógeno</b>	<b>24</b>
3.6	PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19	25
3.7	DESENVOLVIMENTO E TIPOS DE VACINAS	26
3.8	EFICÁCIA DA VACINAÇÃO	27
<b>3.8.1</b>	<b>Redução de casos graves, hospitalizações e óbitos</b>	<b>27</b>
<b>3.8.2</b>	<b>Efetividade contra variantes do SARS-COV-2</b>	<b>30</b>
<b>3.8.3</b>	<b>Importância da vacinação completa e doses de reforço</b>	<b>30</b>
<b>3.8.4</b>	<b>Impacto da vacinação na transmissão</b>	<b>31</b>
3.9	VACINAÇÃO NO BRASIL	31
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
4.1	OBJETIVO GERAL	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>35</b>
5.1	DESENHO DO ESTUDO	35
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	35
5.3	COLETA DE DADOS	36
5.4	DEFINIÇÃO DO STATUS VACINAL	37
5.5	DESFECHOS	37
5.6	CONTROLE DE QUALIDADE E VALIDAÇÃO DOS DADOS	38
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
<b>5.7.1</b>	<b>Justificativa e metodologia para uso do escore de propensão</b>	<b>39</b>
<b>5.7.2</b>	<b>Estratégias de aplicação do escore de propensão</b>	<b>39</b>
<b>5.7.3</b>	<b>Testes estatísticos e balanceamento entre os grupos</b>	<b>42</b>

<b>5.7.4</b>	<b>Descrição dos modelos estatísticos</b>	<b>42</b>
<b>5.7.5</b>	<b>Análises complementares</b>	<b>42</b>
5.8	ASPECTOS ÉTICOS	43
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>44</b>
6.1	ARTIGO CIENTÍFICO	44
<b>6.1.1</b>	<b>Background</b>	<b>48</b>
<b>6.1.2</b>	<b>Materials and methods</b>	<b>49</b>
6.1.2.1	<i>Study design, setting, and subjects</i>	49
6.1.2.2	<i>Data collection</i>	49
<b>6.1.3</b>	<b>Results</b>	<b>51</b>
6.1.3.1	<i>Unmatched unvaccinated vs. vaccinated</i>	53
6.1.3.2	<i>Propensity scores matching analysis</i>	56
6.1.3.3	<i>Advanced statistical analyses</i>	57
<b>6.1.4</b>	<b>Discussion</b>	<b>60</b>
<b>6.1.5</b>	<b>Conclusions</b>	<b>64</b>
<b>6.1.6</b>	<b>References</b>	<b>67</b>
<b>6.1.7</b>	<b>Supplementary Information</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>RESPOSTAS ÀS CONSIDERAÇÕES DA BANCA</b>	<b>81</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>84</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>86</b>
	ANEXO A – Protocolo de estudo	96
	ANEXO C – Parecer consubstanciado da CONEP	141
	ANEXO D – Artigo publicado	150

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A doença do coronavírus 2019 (covid-19), doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, apresentou um curso clínico altamente variável, influenciado por fatores como idade, comorbidades e resposta imune do hospedeiro (1). Desde o início da pandemia, em dezembro de 2019, até os dias atuais, inúmeras estratégias foram desenvolvidas para mitigar o impacto da doença, mas nenhuma teve um efeito tão marcante na redução da gravidade e mortalidade quanto a vacinação em larga escala (2). Passados mais de cinco anos desde o início da pandemia e quatro anos do início da imunização, dados da literatura internacional mostram que as vacinas contra a covid-19 alteraram significativamente a evolução da doença (3), no entanto faltam dados brasileiros sobre o real impacto em território nacional.

A escolha deste tema está intrinsecamente ligada à minha vivência prática como médico com atuação em emergência e terapia intensiva. Durante a pandemia, atuei na emergência do Hospital Municipal Odilon Behrens e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Durante esse período crítico, pude observar em tempo real os impactos da vacinação na evolução dos pacientes hospitalizados. Antes da introdução das vacinas, a doença se apresentava de forma devastadora, com altas taxas de internação em UTI, intubação orotraqueal, diálise e mortalidade. No entanto, com o avanço da imunização, tornou-se evidente a redução do número de admissões em UTI e da necessidade de ventilação mecânica, além de um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes críticos.

Essa experiência prática, reforçou a necessidade de investigar a magnitude do impacto da vacinação na nossa população. Percebi nitidamente que pacientes vacinados chegavam menos graves às unidades de emergência, tinham menores taxas de complicações e apresentavam maior chance de recuperação. Acompanhei de perto o sofrimento de inúmeros pacientes e familiares antes da vacinação e, posteriormente, testemunhei a mudança que essa intervenção trouxe não apenas para os serviços de saúde, mas para Belo Horizonte, para o Brasil e para o mundo. A oportunidade de aliar essa percepção à evidência científica representa uma contribuição que posso oferecer à Medicina, uma profissão que tanto amo e que me impulsiona diariamente.

Além da minha experiência profissional, a orientação de uma pesquisadora experiente no tema, com publicações em periódicos de grande relevância (4,5), bem como o acesso a um robusto banco de dados coletado por profissionais de diversas instituições, foram determinantes para a realização deste estudo. A aplicação de técnicas estatísticas abrangentes possibilitou a análise detalhada da relação entre a vacinação e a evolução clínica dos pacientes hospitalizados com covid-19. O artigo resultante desta pesquisa intitulado "*Comprehensive statistical analysis reveals significant benefits of COVID-19 vaccination in hospitalized patients: propensity score, covariate adjustment, and feature importance by permutation*", foi publicado na revista *BMC Infectious Diseases* e será apresentado nesta dissertação de mestrado (6).

A estruturação deste documento segue as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 02/2013, de 18 de setembro de 2013, que regulamenta o formato dos trabalhos finais de qualificação no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

## 2 INTRODUÇÃO

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, covid-19, surgiu em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China, como um surto de pneumonia de origem desconhecida (7). Rapidamente, a infecção se espalhou globalmente, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma pandemia em março de 2020. Desde então, a covid-19 resultou em mais de 777 milhões de casos confirmados e sete milhões de mortes em todo o mundo, sendo o Brasil um dos países mais impactados, tanto em número de casos quanto em óbitos, acumulando mais de 39 milhões de casos e cerca de 715 mil óbitos (8-10).

O SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível, cuja principal via de propagação ocorre por gotículas respiratórias e aerossóis. A doença apresenta um espectro clínico variável, podendo se manifestar de forma assintomática, como síndrome gripal leve, ou evoluir para quadros graves, incluindo pneumonia, síndrome respiratória aguda grave (SRAG), falência múltipla de órgãos e óbito (11). A gravidade da infecção está diretamente relacionada a fatores como idade avançada, presença de comorbidades (diabetes, hipertensão, obesidade, doença cardiovascular e pulmonar) e resposta do hospedeiro (12,13).

Com o avanço da pandemia e a escassez de tratamentos específicos eficazes, a vacinação emergiu como a principal estratégia de controle da doença. O desenvolvimento acelerado de imunizantes, utilizando diferentes plataformas tecnológicas, como ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), vírus inativado e vetor viral, representou um marco na história da vacinologia (14,15). No Brasil, a campanha nacional de vacinação teve início em janeiro de 2021, contando com a distribuição de mais de 522 milhões de doses até fevereiro de 2025, envolvendo os imunizantes CoronaVac®, AstraZeneca®, Janssen® e Pfizer-BioNTech® (16). Estudos demonstraram que a vacinação em larga escala foi altamente eficaz na redução da incidência de formas graves, hospitalizações e óbitos, mesmo diante do surgimento de novas variantes virais (17,18).

Entretanto, apesar dos avanços significativos na imunização populacional, permanecem lacunas no entendimento do impacto da vacinação sobre os desfechos de pacientes hospitalizados com covid-19. A maioria dos estudos observacionais existentes apresentam desafios metodológicos, como a dificuldade de comparar grupos heterogêneos em termos de idade e comorbidades (19,20). Além disso,

poucos estudos utilizaram abordagens estatísticas robustas para minimizar vieses de confusão e estimar com maior precisão a relação entre o status vacinal e os desfechos clínicos.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo comparar as características clínicas e os desfechos hospitalares de pacientes vacinados e não vacinados internados com covid-19, utilizando métodos estatísticos para reduzir o impacto de variáveis de confusão. A relevância deste estudo reside na capacidade de fornecer evidências sobre a associação entre vacinação e desfecho hospitalar, contribuindo para a otimização de estratégias terapêuticas e para a formulação de políticas públicas voltadas à mitigação dos efeitos da covid-19.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

A covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, após um surto de pneumonia de origem desconhecida (7). Em menos de um mês após a identificação do vírus, a OMS classificou a doença como uma emergência de saúde pública de importância internacional. Em março de 2020, diante da rápida disseminação do vírus por mais de 100 países, com transmissão comunitária sustentada e impactos severos nos sistemas de saúde, a covid-19 foi oficialmente declarada uma pandemia global (21). Desde então, a doença resultou em mais de 777 milhões de casos confirmados e milhões de mortes em todo o mundo (8).

Estudos de soroprevalência indicam que o número real de infecções pode ser até dez vezes maior do que os casos oficialmente registrados, devido à subnotificação e à elevada proporção de casos não diagnosticados, especialmente no início da pandemia, quando a testagem ainda era limitada (22,23).

No Brasil, o primeiro caso de covid-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo. Poucas semanas depois, em março de 2020, o governo brasileiro declarou a transmissão comunitária do vírus em todo o país, quando já havia 2.977 casos e 77 mortes registradas. Desde então, o Brasil tornou-se um dos países mais afetados pela pandemia, tanto em número de casos quanto em óbitos. Dados acumulados indicam mais de 39 milhões de casos confirmados e aproximadamente 715 mil mortes no Brasil (10). No entanto, esse número pode ser ainda maior devido à subnotificação, especialmente em populações com menor acesso a serviços de saúde e testagem.

Com os avanços na vacinação, o desenvolvimento de novas terapias e a implementação de estratégias de controle, a OMS anunciou, em maio de 2023, que a covid-19 havia entrado em uma fase de epidemia controlada (24). A partir de 2024, a doença passou a ser considerada endêmica na maioria dos países, mantendo circulação contínua, mas em níveis reduzidos, com surtos sazonais e localizados.

### 3.2 VIROLOGIA E TRANSMISSÃO

O SARS-CoV-2, é um betacoronavírus envelopado de ácido ribonucleico (RNA) pertencente à família Coronaviridae. Seu genoma apresenta alta similaridade com outros coronavírus zoonóticos, como o SARS-CoV-1 (80% de identidade genética) e o RaTG13, encontrado em morcegos (96,2% de identidade genética) (7).

A proteína *spike*, localizada no envelope viral, desempenha um papel crucial na infecção ao se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2, altamente expresso em tecidos como pulmões, coração, rins e trato gastrointestinal (25). Essa interação permite a fusão do envelope viral com a membrana celular, facilitando a entrada do vírus na célula hospedeira.

Dada sua importância na patogênese da covid-19, a proteína *spike* tornou-se o principal alvo das vacinas desenvolvidas contra o SARS-CoV-2. Diversas plataformas vacinais foram projetadas para induzir uma resposta imune contra essa proteína (26).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente por gotículas respiratórias liberadas durante a fala, tosse ou espirros, especialmente em contatos próximos (menos de dois metros). A transmissão por aerossóis (partículas menores que permanecem suspensas no ar por períodos prolongados) também é reconhecida como uma via relevante, particularmente em ambientes fechados e mal ventilados (27,28). Embora o vírus tenha sido detectado em amostras não respiratórias, como fezes, sêmen e sangue, a relevância dessas vias para a transmissão ainda não é bem estabelecida (29).

A transmissibilidade do SARS-CoV-2 é mais alta nos primeiros dias de infecção, com pico de carga viral no trato respiratório entre três e sete dias após o início dos sintomas. Indivíduos pré-sintomáticos e assintomáticos também podem transmitir o vírus, contribuindo significativamente para sua disseminação (30,31).

### 3.3 MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A covid-19, por ser uma doença multissistêmica, apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, variando desde casos assintomáticos até formas graves que requerem hospitalização e suporte intensivo. Estudos iniciais, conduzidos antes da introdução das vacinas, indicavam que até um terço dos indivíduos infectados permanecem assintomáticos durante toda a infecção (32).

Entre os casos sintomáticos, o período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 2 a 14 dias, com média de 4 a 5 dias após a exposição (11). Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse, fadiga, mialgia, cefaleia, dispneia, dor de garganta, diarreia, náuseas, vômitos, anosmia e ageusia (33).

A gravidade do quadro clínico pode ser classificada em leve a moderado, grave e crítico (34). Casos leves a moderados representam a maioria dos infectados (81%), caracterizando-se por sintomas brandos ou ausência de pneumonia significativa (35).

Casos graves (14% dos infectados), apresentam com hipoxemia significativa (saturação periférica de oxigênio [ $SpO_2$ ]  $\leq$  93%), frequência respiratória  $\geq$  30 incursões respiratórias por minuto ou infiltrados pulmonares extensos (acometimento  $>$  50% do parênquima em 24–48 horas), necessitando de internação hospitalar. Casos críticos (5% dos infectados), manifestam com insuficiência respiratória, choque séptico ou falência orgânica múltipla, necessitando de suporte intensivo, como ventilação mecânica e uso de drogas vasoativas. Entre os pacientes críticos, os idosos e indivíduos com comorbidades, apresentam altas taxas de mortalidade (36,37). Estudos nacionais demonstram taxas de mortalidade que variam de 15 a 30% entre indivíduos com comorbidades (38), chegando a 50% entre indivíduos acima de 80 anos (39,40).

No início da pandemia, aproximadamente 20% dos casos sintomáticos necessitavam de hospitalização e até 8% do total de infectados evoluíam para quadros críticos (41). Com a introdução das vacinas, houve uma redução significativa nas taxas de hospitalização e mortalidade, com estudos demonstrando até 95% de redução nos casos graves entre indivíduos totalmente vacinados (14).

Entre as complicações mais graves da covid-19 está a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que acomete entre 20% e 40% dos pacientes críticos, frequentemente exigindo suporte ventilatório invasivo. O tempo mediano para desenvolvimento da dispneia é de 6,5 dias após o início dos sintomas, e a SDRA pode se instalar rapidamente, com mediana de 2,5 dias após o início da dispneia (42). A necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) ocorre em aproximadamente 12,2% dos pacientes hospitalizados, sendo associada a taxas elevadas de mortalidade. A ventilação mecânica não invasiva (VMNI) é utilizada como estratégia inicial em casos moderados, mas também apresenta desafios no manejo clínico (36).

A covid-19 também está associada a um estado de hipercoagulabilidade, aumentando o risco de eventos tromboembólicos. Em pacientes críticos, a incidência

de tromboembolismo venoso (TEV) atinge 28,4%, sendo que a trombose venosa profunda (TVP) ocorre em 25,6% dos casos e o tromboembolismo pulmonar (TEP) em 16,4% (43). Apesar do uso de trombopprofilaxia, esses eventos são frequentes, exigindo monitoramento constante (44).

Outras complicações comuns incluem em pacientes graves são a lesão renal aguda (LRA), que ocorre em 15% a 30% dos pacientes críticos, muitas vezes levando à necessidade de terapia renal substitutiva (45,46), e complicações cardíacas, como lesão miocárdica (17,9%), arritmias (10,1%) e insuficiência cardíaca (IC) (22,2%) (47). No âmbito neurológico, encefalopatia, delirium e síndrome de Guillain-Barré estão entre as manifestações relatadas, sendo a encefalopatia identificada em 32% dos pacientes hospitalizados (48) e o delirium em 24% na admissão hospitalar e em 32% durante a internação (49).

As complicações gastrointestinais também são frequentes, incluindo elevação de aminotransferases (55%), íleo adinâmico (48%) e isquemia mesentérica (4%) (50). Alterações do olfato e paladar afetam cerca de 59% e 56% dos pacientes, respectivamente (51), e fadiga e mialgia são sintomas persistentes que podem impactar a qualidade de vida.

Por fim, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode resultar na síndrome pós-covid ou covid longo, caracterizada pela persistência de sintomas por mais de dois meses após a infecção inicial. Estudos indicam que até 50% dos pacientes hospitalizados relatam fadiga, dispneia, dor torácica e alterações cognitivas persistentes (52).

### 3.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da covid-19 é baseado na detecção do SARS-CoV-2 em amostras biológicas, utilizando métodos moleculares, testes rápidos de antígeno (TR-AG) e testes sorológicos. Cada método possui características específicas em termos de sensibilidade, especificidade e aplicabilidade clínica, sendo escolhido de acordo com o estágio da infecção, a disponibilidade de recursos e o contexto epidemiológico.

A reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR) é considerada a técnica padrão-ouro para o diagnóstico da covid-19, pois detecta o RNA viral em amostras do trato respiratório superior (swab nasal e nasofaríngeo) e inferior (lavado bronco alveolar) (53). Esse método apresenta alta especificidade, com baixos índices de falsos positivos, e alta sensibilidade, especialmente quando

realizado na fase aguda da infecção. Estudos indicam que a sensibilidade pode alcançar 96%, com taxas de falso-negativo inferiores a 5% (54).

No entanto, a sensibilidade do exame pode variar de acordo com o tipo de amostra coletada e o tempo decorrido desde o início dos sintomas. Para amostras do trato respiratório superior, a sensibilidade varia de 78% a 92%, dependendo do local de coleta, sendo maior para amostras nasofaríngeas. Em contraste, amostras do trato respiratório inferior, como lavado bronco alveolar, podem apresentar taxas de positividade superiores a 95% (29). A sensibilidade do RT-PCR também é influenciada pelo tempo de evolução da doença, sendo mais elevada nos primeiros dias após o início dos sintomas e reduzindo progressivamente após a segunda semana, com falsos negativos atingindo até 66% após 21 dias de sintomas (55).

Os testes rápidos de antígeno identificam a proteína nucleocapsídica do SARS-CoV-2 por imuno detecção de fluxo lateral. Embora apresentem menor sensibilidade em comparação ao RT-PCR, possuem especificidade superior a 97% e são úteis para triagem rápida de pacientes sintomáticos nos primeiros 5 a 7 dias de infecção (56). Devido à queda da carga viral ao longo da infecção, um resultado negativo em indivíduos sintomáticos deve ser confirmado por RT-PCR para excluir a infecção por SARS-CoV-2 (57).

Os testes sorológicos detectam anticorpos (IgM e IgG) contra o SARS-CoV-2 no sangue, utilizando técnicas como ELISA e imuno ensaio de fluxo lateral. Em geral, a soroconversão ocorre entre 7 e 14 dias após o início dos sintomas, sendo útil para avaliar a resposta imune pós-infecção ou pós-vacinação (58). Uma revisão sistemática de 178 estudos demonstrou que a detecção de IgM ou IgG ocorre em 41% dos pacientes na primeira semana, aumentando para 75% na segunda e 88% na terceira semana. Durante a fase de convalescença, a sensibilidade média do IgG pode atingir 90% até 100 dias após a infecção (59). A sorologia não é recomendada para diagnóstico da infecção aguda, pois os anticorpos podem levar semanas para serem detectáveis.

### 3.5 FATORES DE RISCO PARA GRAVIDADE

A gravidade e a mortalidade da covid-19 resultam de uma interação complexa entre fatores do hospedeiro, do patógeno e do ambiente. Desde o início da pandemia, a identificação desses fatores foi essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, priorização da vacinação e manejo clínico adequado dos pacientes. Estudos demonstram que indivíduos mais vulneráveis apresentam maior risco de hospitalização, necessidade de suporte ventilatório e óbito, principalmente em razão de características demográficas e comorbidades (60). Além disso, a evolução do SARS-CoV-2 e o surgimento de novas variantes alteraram o perfil de risco e os impactos da infecção ao longo das diferentes ondas da pandemia.

#### 3.5.1 Fatores do hospedeiro

A idade avançada é o fator de risco mais consistente para a progressão da covid-19 para formas graves. A taxa de mortalidade aumenta progressivamente com a idade, sendo especialmente elevada em idosos acima de 60 anos. Estudos mostram que o risco de morte em indivíduos com 80 anos ou mais pode ser até 11 vezes maior em comparação com adultos jovens (61). Nos Estados Unidos, a mortalidade em pacientes com 85 anos ou mais foi de 304,9 por 1000 casos, enquanto em menores de 18 anos esse valor foi de apenas 0,4 por 1000 casos (62). Essa tendência também foi observada na população brasileira. Estudos observacionais demonstraram que pacientes com 80 anos ou mais apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores em comparação com adultos jovens (63,64).

Além da idade, o sexo masculino também está associado a maior gravidade e mortalidade. Homens apresentam uma resposta imune menos eficiente contra o SARS-CoV-2 (65). Como consequência, há um risco 1.5 a 2 vezes maior de mortalidade em homens em comparação com mulheres, principalmente em países de alta renda (13,66).

A presença de comorbidades é outro fator determinante para o prognóstico da covid-19. Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade estão entre as condições mais associadas à evolução desfavorável. Metanálises indicam que a hipertensão dobra o risco de óbito (60), enquanto a obesidade aumenta a mortalidade em até 45% (67). Além disso, doenças cardiovasculares, insuficiência

renal crônica e doenças pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose pulmonar, aumentam o risco de insuficiência respiratória grave e a necessidade de suporte ventilatório (13).

Pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles em tratamento para câncer, transplantados e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), apresentam maior risco de formas graves e evolução prolongada da infecção (68,69). Estudos brasileiros demonstraram que pessoas vivendo com HIV tiveram maior probabilidade de evolução para óbito nos estágios iniciais da pandemia (70,71).

### 3.5.2 Fatores do patógeno

A evolução do SARS-CoV-2 e o surgimento de variantes de preocupação (*variants of concern – VOCs*) impactaram significativamente a transmissibilidade e a gravidade da covid-19 ao longo da pandemia (72). As primeiras VOCs, como Alpha (B.1.1.7), detectada no Reino Unido em setembro de 2020, Beta (B.1.351), identificada na África do Sul em maio de 2020, e Gamma (P.1), originada no Brasil em novembro de 2020, já haviam demonstrado maior transmissibilidade. No entanto, foi com o surgimento da variante Delta (B.1.617.2), detectada pela primeira vez na Índia em outubro de 2020, que se observou um aumento substancial na transmissibilidade e no risco de hospitalização em comparação com variantes anteriores. Estudos demonstraram que pacientes infectados com a Delta tinham até o dobro do risco de hospitalização e de necessidade de suporte ventilatório quando comparados àqueles infectados pela variante Alpha (73).

Com a disseminação global da variante Ômicron (B.1.1.529), detectada em novembro de 2021, houve uma mudança no padrão clínico da covid-19. Embora essa variante apresente maior capacidade de escape imunológico e maior transmissibilidade, os estudos demonstraram um risco reduzido de hospitalização e de complicações graves em comparação com a Delta (74). No entanto, a Ômicron levou a um aumento expressivo no número absoluto de casos, resultando em pressão significativa sobre os sistemas de saúde.

A evolução viral e a emergência de novas variantes foram determinantes para a adaptação das estratégias de vacinação e reforço imunológico. A identificação precoce dessas mutações permite ajustes nas políticas de saúde pública, garantindo

maior proteção para grupos vulneráveis e reduzindo o impacto da pandemia nas populações de maior risco.

### 3.6 PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19

A prevenção da covid-19 envolve um conjunto de estratégias individuais e coletivas para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2. Desde o início da pandemia, medidas como higienização das mãos, uso de máscaras, distanciamento social e ventilação de ambientes foram essenciais para conter a propagação do vírus, sendo posteriormente complementadas pela vacinação em larga escala.

A higienização das mãos com água e sabão ou álcool 70% mostraram-se altamente eficaz na redução da transmissão viral, uma vez que o SARS-CoV-2 pode permanecer viável na pele por até nove horas, mas é inativado rapidamente com álcool (75). O uso de máscaras também se destacou como uma das intervenções mais eficientes, reduzindo a disseminação do vírus por gotículas e aerossóis (76). Estudos demonstraram que o uso generalizado de máscaras pode diminuir o risco de infecção em até 53% (77).

O distanciamento físico foi outra estratégia fundamental, reduzindo o risco de transmissão quando mantida uma distância mínima de dois metros entre as pessoas (78). Durante os períodos de alta transmissão, medidas mais rigorosas, como fechamento de escolas e estabelecimentos, restrições de mobilidade e lockdowns, foram adotadas para conter o avanço do vírus e evitar o colapso dos sistemas de saúde (79).

A testagem em larga escala, associada ao rastreamento de contatos e ao isolamento de indivíduos infectados, foi essencial para interromper cadeias de transmissão (80). A recomendação para casos positivos incluiu isolamento de pelo menos cinco dias, dependendo da gravidade dos sintomas e da vacinação (81).

A vacinação contra a covid-19 representou um divisor de águas no controle da pandemia, reduzindo drasticamente a transmissão do vírus, as hospitalizações e os óbitos (17). O desenvolvimento de múltiplas plataformas vacinais, aliado a esforços globais de distribuição, permitiu uma resposta eficaz à doença. A imunização em larga escala não apenas conferiu proteção individual, mas também contribuiu para a redução da circulação viral e para a contenção de novas variantes, consolidando-se como a principal estratégia para o controle da pandemia (82).

### 3.7 DESENVOLVIMENTO E TIPOS DE VACINAS

O desenvolvimento das vacinas contra a covid-19 foi um dos esforços científicos mais rápidos e colaborativos da história, impulsionado pela urgência da pandemia e pela necessidade de conter a propagação do SARS-CoV-2. Em um tempo recorde, a comunidade científica, governos, indústrias farmacêuticas e organizações internacionais se mobilizaram para viabilizar a criação e distribuição das vacinas. Esse esforço possibilitou que, em menos de um ano após a identificação do vírus, as primeiras vacinas fossem aprovadas e disponibilizadas para imunização em larga escala. Até o momento, mais de 350 vacinas foram desenvolvidas ou estão em processo de desenvolvimento, 172 estão em fase de ensaios clínicos e pelo menos 52 aprovadas para uso em diferentes países, refletindo a diversidade de abordagens tecnológicas empregadas (83).

Historicamente, o desenvolvimento de vacinas levava décadas, envolvendo extensas fases pré-clínicas e clínicas antes da aprovação regulatória (84). No entanto, no contexto da covid-19, o avanço foi acelerado, por meio do uso de plataformas genéticas modernas, como vacinas de mRNA e de vetor viral, aliado à adaptação de métodos tradicionais, como vacinas de vírus inativado e de subunidade proteica, sendo fundamental para garantir opções seguras e eficazes em curto prazo (85).

As vacinas contra a covid-19 foram desenvolvidas utilizando diversas plataformas tecnológicas, cada uma com características específicas. As vacinas de mRNA, como a da Pfizer-BioNTech e da Moderna, utilizam uma sequência genética do vírus para estimular a produção da proteína *spike*, desencadeando uma resposta imunológica, e apresentam alta eficácia na prevenção de casos sintomáticos e graves, além de grande potencial de adaptação para novas variantes emergentes (14,86).

Já as vacinas de vetor viral, como AstraZeneca® e Janssen®, utilizam adenovírus modificados para introduzir material genético do SARS-CoV-2 no organismo, induzindo resposta imune protetora. Essas vacinas apresentam eficácia moderada a alta, especialmente na prevenção de hospitalizações e óbitos, sendo amplamente utilizadas em programas de imunização global (87,88).

As vacinas de vírus inativado, como a CoronaVac®, baseiam-se em uma tecnologia tradicional amplamente utilizada para outras doenças infecciosas. Embora

sua eficácia na prevenção de infecção sintomática seja menor quando comparada às vacinas de mRNA, estudos demonstram sua alta capacidade de evitar formas graves da covid-19 e reduzir a mortalidade, tornando-se uma opção viável (89).

Por fim, as vacinas de subunidade proteica, como a Novavax®, utilizam fragmentos da proteína *spike* para induzir resposta imune específica. Essa abordagem apresenta um perfil de segurança elevado e alta eficácia na prevenção de casos sintomáticos e hospitalizações, sendo uma alternativa promissora para populações com contraindicações a outras plataformas vacinais (90).

### 3.8 EFICÁCIA DA VACINAÇÃO

A vacinação contra a covid-19 tornou-se a principal estratégia global para reduzir a incidência de casos graves, hospitalizações e óbitos. Desde o início da imunização em larga escala, diversos estudos demonstraram a alta efetividade das vacinas na prevenção de desfechos clínicos graves, mesmo diante do surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 (91,92). No entanto, a magnitude dessa proteção depende de fatores como o esquema vacinal completo e a administração de doses de reforço (93).

#### 3.8.1 Redução de casos graves, hospitalizações e óbitos

Ensaio clínicos e estudos observacionais indicam que a vacinação reduz substancialmente o risco de evolução grave da covid-19. Vacinas de diferentes plataformas demonstraram eficácia significativa na prevenção de hospitalizações e óbitos (94) (Quadro 1).

A CoronaVac®, uma vacina de vírus inativado amplamente utilizada no Brasil, demonstrou um aumento expressivo na proteção após a administração da segunda dose. Estudos conduzidos no Chile apontam que a eficácia contra hospitalizações sobe de 56,5% para 87,5% e contra óbitos de 58,5% para 86,3% após a segunda dose (89,95). No Brasil, um estudo de caso-controle realizado no estado de São Paulo com adultos de 70 anos ou mais revelou que a eficácia da CoronaVac®, após 14 dias da segunda dose, foi de 55,5% contra hospitalizações e 61,2% contra óbitos associados à covid-19 (95).

As vacinas de mRNA, como a Pfizer-BioNTech® e a Moderna®, demonstraram eficácia superior a 95% contra casos sintomáticos e 96-100% contra hospitalizações e óbitos nos ensaios clínicos iniciais (14). Dados do mundo real reforçam essa proteção: um estudo nos Estados Unidos mostrou que indivíduos não vacinados apresentavam um risco 7,3 a 16,3 vezes maior de morte por covid-19 em comparação com aqueles completamente vacinados (74).

No caso das vacinas de vetor viral, como AstraZeneca® e Janssen®, os estudos indicam uma eficácia de 70-90% contra hospitalizações e óbitos, dependendo da variante circulante e do tempo decorrido desde a vacinação (87,88).

**Quadro 1 – Comparação entre vacinas contra covid-19 utilizadas no Brasil durante o período do estudo**

<b>Vacina</b>	<b>Plataforma Tecnológica</b>	<b>Doses e Esquema</b>	<b>Eficácia contra casos sintomáticos</b>	<b>Eficácia contra hospitalizações</b>	<b>Eficácia contra óbitos</b>	<b>Principais Características</b>
CoronaVac (Sinovac/Butantan)	Vírus inativado	2 doses (0 e 28 dias)	50-70%	55-87%	58-86%	Tecnologia tradicional; alta segurança; menor eficácia na prevenção da infecção, mas proteção elevada contra formas graves.
AstraZeneca (Fiocruz/Oxford)	Vetor viral (adenovírus de chimpanzé)	2 doses (0 e 12 semanas)	70-76%	80-92%	85-90%	Proteção sustentada contra hospitalizações e óbitos; resposta imune robusta e duradoura.
Janssen (Johnson & Johnson)	Vetor viral (adenovírus humano 26)	1 dose (+ reforço recomendado)	66-72%	85-90%	85-95%	Dose única inicial; eficaz contra casos graves; necessidade de reforço para variantes mais recentes.
Pfizer-BioNTech (Comirnaty)	RNA mensageiro (mRNA)	2 doses (0 e 21 dias) + reforços	90-95%	96-100%	96-100%	Alta eficácia contra infecção e hospitalização; tecnologia inovadora; rápido ajuste para novas variantes.

Fonte: o autor.

### **3.8.2 Efetividade contra variantes do SARS-COV-2**

O surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 impactou parcialmente a eficácia das vacinas, especialmente contra infecções sintomáticas. No entanto, a proteção contra desfechos graves, como hospitalizações e óbitos, permaneceu elevada, reforçando a sua importância mesmo neste cenário (92,96).

A variante Delta, altamente transmissível, aumentou a incidência de hospitalizações e óbitos. Estudos indicam que a AstraZeneca® manteve 70-90% de eficácia contra hospitalizações e que as vacinas de mRNA, como Pfizer-BioNTech® e Moderna®, preservaram uma proteção de 86-90% contra hospitalizações e 90-93% contra óbitos (96,97).

A variante Ômicron, detectada no final de 2021, apresentou escape imunológico parcial, reduzindo a proteção contra infecções sintomáticas. No entanto, estudos mostraram que as vacinas ainda conferem alta eficácia contra hospitalizações e óbitos, especialmente após a dose de reforço (88,97).

### **3.8.3 Importância da vacinação completa e doses de reforço**

A administração de um esquema vacinal completo (duas doses ou dose única, dependendo da vacina) é essencial para garantir proteção robusta contra formas graves da covid-19. Uma metanálise que incluiu 17 estudos e mais de 4,5 milhões de pacientes revelou que a segunda dose da Pfizer-BioNTech® aumenta a eficácia contra hospitalizações de 52% para 94% e contra óbitos de 64% para 96% (98). Da mesma forma, a segunda dose da AstraZeneca® eleva a proteção contra hospitalizações de 55% para 82% e contra óbitos de 62% para 90% (87).

As doses de reforço desempenham um papel fundamental na manutenção da imunidade, especialmente diante da queda progressiva da proteção ao longo do tempo. Estudos indicam que a eficácia contra hospitalizações após a dose de reforço é de 89% no primeiro mês, diminuindo para 71% após quatro a seis meses (93). Apesar dessa redução gradual, as doses de reforço continuam sendo essenciais para garantir proteção individual e coletiva. Elas não apenas restauram a imunidade, mas também ajudam a reduzir a transmissão do vírus, diminuindo a carga sobre os sistemas de saúde e protegendo populações vulneráveis. Além disso, a vacinação

completa com reforço está associada a uma redução substancial no risco de casos graves, hospitalizações e óbitos, mesmo em cenários de alta circulação viral (74,99).

#### **3.8.4 Impacto da vacinação na transmissão**

Além de reduzir casos graves e óbitos, a vacinação também exerce impacto sobre a transmissão do SARS-CoV-2. Embora as vacinas não impeçam completamente a infecção, estudos mostram que indivíduos vacinados apresentam menor carga viral e eliminam o vírus mais rapidamente, reduzindo a disseminação na comunidade. A transmissão é 22-40% menor quando o indivíduo infectado está vacinado, especialmente após a dose de reforço (75). Em ambientes domiciliares, onde o risco de transmissão é alto, a vacinação do caso índice reduz a transmissão para contatos em 40-50%, e essa redução chega a 50-60% quando os contatos também estão vacinados (100).

### **3.9 VACINAÇÃO NO BRASIL**

A campanha nacional de vacinação contra a covid-19 no Brasil teve início em janeiro de 2021, após a aprovação emergencial dos primeiros imunizantes pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Seguindo recomendações da OMS, o país adotou um plano de imunização escalonado, priorizando grupos mais vulneráveis, como profissionais de saúde, idosos e pessoas com comorbidades, antes de expandir a vacinação para a população geral (101).

O Programa Nacional de Imunizações, coordenado pelo Ministério da Saúde, foi responsável pela distribuição e aplicação das vacinas em todo o território nacional. Inicialmente, quatro vacinas principais foram utilizadas: CoronaVac® (desenvolvida pela Sinovac e produzida pelo Instituto Butantan), AstraZeneca® (desenvolvida pela Universidade de Oxford e produzida em parceria com a Fiocruz), Pfizer-BioNTech® e Janssen® (da Johnson & Johnson). Posteriormente, outros imunizantes foram aprovados no Brasil, como a Spikevax® (Moderna), Sputnik V® (Instituto Gamaleya) e Covaxin® (Bharat Biotech). No entanto, seus usos foram pontuais, controlados e em escala limitada, sem ampla incorporação no calendário regular do PNI (102).

Apesar da robustez do sistema de vacinação brasileiro, a campanha enfrentou desafios logísticos e estruturais (103). A extensão territorial do país e suas

desigualdades regionais dificultaram a distribuição equitativa dos imunizantes. Além disso, no início da campanha, houve escassez de insumos essenciais, como seringas e agulhas, atrasando o ritmo da imunização em algumas localidades (104).

Outro desafio foi a hesitação vacinal, impulsionada por desinformação e politização da pandemia. A disseminação de notícias falsas e a desconfiança sobre a segurança das vacinas levaram a uma adesão mais lenta do que o esperado em alguns grupos populacionais, exigindo esforços contínuos de comunicação pública e campanhas de conscientização (105).

O surgimento de variantes de preocupação, como a Delta e, posteriormente, Ômicron, representou mais um obstáculo, aumentando a pressão sobre o sistema de saúde e demandando adaptações no esquema vacinal. Para mitigar os impactos dessas variantes, o Ministério da Saúde implementou a administração de doses de reforço, especialmente para idosos, imunossuprimidos e profissionais de saúde, garantindo proteção sustentada ao longo do tempo (106).

Estudos epidemiológicos conduzidos no Brasil demonstram o impacto positivo da vacinação na redução de hospitalizações e óbitos por covid-19. Uma análise realizada durante a circulação da variante Gama indicou que a CoronaVac® reduziu em 80% o risco de hospitalização e morte em indivíduos acima de 70 anos após a administração da segunda dose (107). Análises mais recentes mostram que o esquema vacinal completo apresentou alta eficácia contra casos graves e óbitos, variando conforme a vacina: CoronaVac® (75-80% contra hospitalizações e 80-85% contra óbitos), AstraZeneca® (85-90% contra hospitalizações e 90-95% contra óbitos), Pfizer-BioNTech® (90-95% contra hospitalizações e 95% contra óbitos) e Janssen® (70-75% contra hospitalizações e 80-85% contra óbitos). Além disso, a administração de doses de reforço aumentou significativamente a proteção, especialmente durante a onda da variante Ômicron (108).

Atualmente, em 2025, o Brasil mantém um dos programas de vacinação mais abrangentes do mundo, com mais de 85% da população completamente vacinada (esquema primário completo) e 60% tendo recebido ao menos uma dose de reforço (16). O Ministério da Saúde continua recomendando reforços periódicos para grupos prioritários, especialmente com vacinas atualizadas para novas variantes.

Apesar dos avanços, desafios persistem, como o aumento da cobertura vacinal entre crianças e adolescentes e o combate contínuo à desinformação sobre vacinas. Estratégias de comunicação eficazes, ampliação do acesso e adaptação das vacinas

às novas variantes serão essenciais para garantir a manutenção da imunidade populacional e evitar novas ondas epidêmicas. A vacinação continua sendo a principal ferramenta para o controle da covid-19, reforçando a importância de campanhas permanentes (109,110).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar as características clínicas e os desfechos hospitalares entre pacientes vacinados e não vacinados para covid-19, internados em hospitais brasileiros por covid-19, utilizando métodos de escore de propensão (EP) e técnicas de aprendizado de máquina.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a taxa de mortalidade hospitalar e necessidade de VMI em pacientes com covid-19 internados em hospitais brasileiros, comparando os grupos vacinados e não vacinados;
- b) Investigar ocorrência de outros desfechos clínicos, incluindo VMNI, necessidade de diálise, uso de drogas vasoativas, eventos tromboembólicos (TVP, embolia pulmonar, trombose arterial), admissões em UTI, duração da internação em UTI e tempo total de internação hospitalar;
- c) Avaliar a associação entre o status vacinal contra covid-19 e os riscos de mortalidade hospitalar e VMI, aplicando técnicas de aprendizado de máquina para identificar variáveis preditoras importantes.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo é um subestudo do "Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19)", coorte retrospectiva de pacientes com covid-19 internados em hospitais brasileiros (4,111). Dos 41 hospitais públicos e privados participantes da coorte nacional, o presente estudo foi conduzido em 27, que foram os hospitais que mantiveram coleta de dados ativa no período do estudo. Tais hospitais estavam localizados em 14 cidades de cinco estados brasileiros: Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. O período analisado teve início no segundo mês após o início do programa nacional de vacinação contra a covid-19 (16), intervalo necessário para garantir que os pacientes incluídos tivessem tempo suficiente para desenvolver uma resposta imunológica protetora após a vacinação (89,112), e se estendeu até a data em que a coleta nacional de dados do registro foi finalizada, compreendendo então o intervalo de 1º de março de 2021 a 31 de agosto de 2022.

### 5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos), internados por covid-19, com diagnóstico confirmado por testes laboratoriais (RT-PCR ou teste rápido com antígeno -TR-AG), conforme critérios da OMS (57), admitidos em um dos hospitais participantes, durante o período do estudo.

Foram excluídos do estudo: gestantes, pacientes internados por outros motivos (não relacionados à covid-19) e que tiveram covid-19 diagnosticada em qualquer momento da internação, pacientes que tiveram alta hospitalar em menos de 24 horas, transferidos para outro hospital não participante do estudo e pacientes com esquema vacinal incompleto (menos de duas doses de vacina).

Pacientes com esquema vacinal incompleto foram excluídos para garantir uma comparação robusta entre grupos totalmente vacinados e não vacinados, uma vez que a imunização completa é necessária para a proteção efetiva contra formas graves de covid-19 (113).

### 5.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados retrospectivamente a partir de prontuários médicos eletrônicos e físicos, por uma equipe treinada composta por profissionais de saúde e estudantes de Medicina e Enfermagem. A coleta foi realizada utilizando um formulário padronizado, inserido na plataforma eletrônica *Research Electronic Data Capture* (REDCap®) (114,115), hospedada no Centro de Telessaúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais (116). Para garantir a confiabilidade e monitorar a qualidade dos dados, todos os registros passaram periodicamente por verificações automáticas, para identificar *outliers e missings*.

As informações coletadas incluíram dados demográficos, características clínicas, sintomas à admissão, resultados de exames complementares, tratamento instituído, e desfechos clínicos (Anexos A e B).

- a) **Dados demográficos:** sexo e idade;
- b) **História patológica pregressa:** comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana (DAC), IC, fibrilação/flutter atrial, acidente vascular cerebral isquêmico, doença de chagas, DPOC, asma, fibrose pulmonar, DM, obesidade, cirrose, doença renal crônica (DRC), infecção pelo HIV, doença reumatológica, neoplasia maligna e pós transplante) e hábitos de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas);
- c) **Medicamentos de uso contínuo prévios à hospitalização:** anticoagulação oral, corticoide oral, corticoide inalatório, imunossupressores;
- d) **Sintomas à admissão:** fadiga, ageusia, anosmia, artralgia, cefaleia, rinorreia, diarreia, dispneia, odinofagia, febre, hemoptise, hiporexia, mialgia, náusea/vômito, tosse, escala de coma de Glasgow;
- e) **Dados laboratoriais à admissão:** hemoglobina, plaquetas, leucograma, bilirrubina total, creatinina, ureia, proteína C reativa (PCR), ferritina, dímero-D, lactato, tempo total de tromboplastina ativado, tempo de protrombina (TP), sódio sérico, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), pressão parcial de gás carbônico (PCO<sub>2</sub>), potencial hidrogênio (pH), bicarbonato sérico (HCO<sub>3</sub>);
- f) **Medicamentos recebidos durante a hospitalização (D1 até o dia da alta hospitalar ou óbito):** antivirais, antibiótico, anticoagulante, antifúngico, corticoterapia, imunoglobulina;

g) **Intervenções realizadas durante a internação:** VMI, VMNI, uso de drogas vasoativas, terapia renal substitutiva, admissão em UTI membrana de oxigenação extracorpórea e os desfechos clínicos, como mortalidade hospitalar, choque séptico, infecção nosocomial, infarto agudo do miocárdio (IAM), miocardites, IC aguda, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), eventos hemorrágicos e, eventos tromboembólicos (TVP embolia pulmonar, trombose arterial).

As ondas pandêmicas foram classificadas de acordo com a variante predominante no período de admissão dos pacientes. A segunda onda (novembro de 2020 a dezembro de 2021) esteve associada à variante Delta. Já a terceira onda (dezembro de 2021 a maio de 2022) pela variante Ômicron (117).

#### 5.4 DEFINIÇÃO DO STATUS VACINAL

O status vacinal foi determinado com base nos registros médicos dos pacientes. Foram coletados o número total de doses de vacinas administradas e o tipo de vacina recebido, incluindo todas as vacinas autorizadas e utilizadas no Brasil durante o período do estudo. Pacientes que receberam a vacina Janssen® (Ad26.COV2. S), cuja imunização primária é considerada completa com apenas uma dose, foram excluídos da análise. Dessa forma, os pacientes foram categorizados em dois grupos distintos para análise: "não vacinados", aqueles que não haviam recebido nenhuma dose, e "totalmente vacinados", aqueles que haviam recebido duas ou mais doses de qualquer vacina, exceto Janssen®.

A decisão da exclusão da vacina Jansen® busca adotar um critério uniforme para a definição de vacinação completa, baseado na administração de pelo menos duas doses, parâmetro aplicável a todos os demais imunizantes utilizados no país durante o período do estudo, incluindo CoronaVac®, AstraZeneca® e Pfizer-BioNTech®. Essa escolha permitiu maior rigor na comparação entre os grupos vacinados e não vacinados, garantindo que todos os indivíduos classificados como vacinados tivessem recebido um esquema considerado efetivo pela literatura.

#### 5.5 DESFECHOS

Os desfechos primários analisados foram mortalidade hospitalar, definida como óbito por qualquer causa durante a internação e necessidade de VMI, definida como necessidade de intubação orotraqueal e suporte ventilatório mecânico por mais de 24 horas. Já os desfechos secundários foram necessidade de VMNI; necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise), uso de drogas vasoativas, eventos tromboembólicos (TVP, embolia pulmonar, trombose arterial), admissões em UTI, dias de internação na UTI, dias em VMI e tempo total de internação hospitalar (Quadro 2).

**Quadro 2 – Desfechos analisados e suas respectivas definições**

<b>Desfecho</b>	<b>Definição</b>
Mortalidade hospitalar	Óbito por qualquer causa ocorrido durante a internação hospitalar.
Ventilação mecânica invasiva (VMI)	Necessidade de intubação orotraqueal e suporte ventilatório mecânico por mais de 24 horas.
Necessidade de VMNI	Uso de ventilação com pressão positiva sem necessidade de intubação, empregada para evitar insuficiência respiratória grave.
Necessidade de terapia renal substitutiva	Indicação de hemodiálise devido à insuficiência renal aguda ou crônica descompensada durante a internação.
Uso de drogas vasoativas	Administração de fármacos como noradrenalina, adrenalina ou dopamina para suporte hemodinâmico em pacientes com choque circulatório.
Eventos tromboembólicos	Ocorrência de TVP, embolia pulmonar ou trombose arterial durante a internação.
Admissão em UTI	Necessidade de cuidados intensivos, com admissão na UTI
Dias de internação na UTI	Tempo total, em dias, que o paciente permaneceu internado na UTI
Dias em VMI	Tempo total, em dias, em que o paciente necessitou de suporte ventilatório invasivo.
Tempo total de internação hospitalar	Número total de dias desde a admissão até a alta hospitalar ou óbito.

Fonte: o autor.

## 5.6 CONTROLE DE QUALIDADE E VALIDAÇÃO DOS DADOS

Para garantir a qualidade e consistência dos dados coletados, foram implementadas várias etapas de controle de qualidade. Verificações periódicas foram realizadas para identificar e corrigir potenciais erros ou inconsistências na inserção de dados. Os valores discrepantes foram revisados e corrigidos com base em protocolos padronizados, e os dados foram regularmente auditados por membros da equipe de pesquisa. As análises foram realizadas utilizando os softwares R (versão 4.0.2) e Python, com um nível de significância estatística estabelecido em 0,05.

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 5.7.1 Justificativa e metodologia para uso do escore de propensão

Devido à natureza observacional do estudo, foi utilizada a técnica de EP para reduzir o viés de seleção e ajuste para potenciais fatores de confusão na comparação entre pacientes vacinados e não vacinados (118,119). O EP foi estimado por meio de modelos de regressão logística (RL) e as covariáveis incluídas foram selecionadas com base em revisão da literatura e análise de correlação preliminar, garantindo que fossem preditoras tanto do status vacinal quanto dos desfechos clínicos, tais como:

- a) **Dados demográficos:** idade e sexo;
- b) **Hospital de atendimento:** para ajuste de possíveis diferenças institucionais;
- c) **Comorbidades:** hipertensão arterial sistêmica, DAC, IC, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, asma, DPOC, fibrose pulmonar, DM, obesidade (índice de massa corporal – IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), DRC, necessidade de diálise, doenças reumatológicas, infecção pelo HIV, neoplasias malignas, pós-transplante e cirrose;
- d) **Medicações de uso domiciliar:** anticoagulantes, corticosteróides orais e imunossupressores;
- e) **Onda pandêmica predominante:** Delta ou Ômicron, considerando a predominância da variante do SARS-CoV-2 no momento da internação.

O ajuste do EP permitiu criar grupos comparáveis, reduzindo diferenças basais entre os pacientes vacinados e não vacinados.

### 5.7.2 Estratégias de aplicação do escore de propensão

Três métodos principais de EP foram aplicados para avaliar o efeito da vacinação nos desfechos clínicos (Quadro 3):

- a) Pareamento por escore de propensão (PEP): Pacientes vacinados e não vacinados foram pareados utilizando o método de vizinho mais próximo, dentro de uma *caliper* de 0,16 desvios-padrão do *logit* do EP, utilizando o pacote *MatchIt* no *software* R. Esse método foi utilizado para garantir um equilíbrio adequado entre os grupos vacinados e não vacinados, permitindo comparações mais robustas (120);
- b) Ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPT): Cada paciente foi ponderado inversamente à probabilidade de sua vacinação, com o objetivo de criar uma pseudo-amostra onde as covariáveis basais não dependessem do status vacinal. Esse método aumenta a representatividade da amostra e reduz potenciais vieses residuais (120);
- c) Ajuste por escore de propensão como covariável (EPC): O EP foi utilizado como uma covariável adicional em modelos de RL, visando a obtenção de estimativas duplamente robustas, garantindo a validade das conclusões, mesmo em caso de especificação incorreta do modelo de EP (120).

**Quadro 3 – Descrição dos métodos de escore de propensão utilizados**

<b>Método</b>	<b>Descrição</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Situações recomendadas</b>
<b>Pareamento por Escore de Propensão</b>	Consiste em parear indivíduos do grupo de tratamento/intervenção com indivíduos do grupo controle que possuam escores de propensão semelhantes, garantindo que as covariáveis sejam balanceadas entre os grupos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora o balanceamento das covariáveis entre os grupos.</li> <li>- Facilita a comparação direta entre indivíduos pareados.</li> <li>- Reduz o viés de seleção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode resultar na exclusão de indivíduos sem par adequado, diminuindo o tamanho efetivo da amostra.</li> </ul>	Estudos onde o balanceamento rigoroso das covariáveis é essencial para a análise.
<b>Ponderação pelo Inverso da Probabilidade de Tratamento</b>	Atribui a cada indivíduo um peso que é o inverso da probabilidade de ter recebido o tratamento/intervenção que de fato recebeu, criando uma pseudo-população na qual as covariáveis ficam balanceadas entre os grupos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliza toda a amostra, sem a exclusão de indivíduos.</li> <li>- Permite estimar o efeito médio do tratamento na população total</li> <li>- Amplia a representatividade dos resultados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode gerar pesos extremos, aumentando a variabilidade das estimativas.</li> <li>- Requer cuidados e possíveis ajustes (como truncamento ou poda) para lidar com a instabilidade dos pesos.</li> </ul>	Estudos que buscam estimar o efeito médio do tratamento/intervenção para toda a população e que dispõem de uma amostra com boa sobreposição dos escores.
<b>Escore de Propensão como Covariável</b>	Incorpora o EP diretamente como uma covariável em modelos de regressão, ajustando estatisticamente as diferenças nas covariáveis entre os grupos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fácil de implementar dentro de modelos de regressão convencionais.</li> <li>- Permite o ajuste simultâneo para múltiplas covariáveis.</li> <li>- Não requer exclusão de indivíduos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode não eliminar completamente o viés de confusão, especialmente se o modelo de regressão não estiver corretamente especificado.</li> <li>- Menos robusto se houver grande desequilíbrio residual entre os grupos.</li> </ul>	Situações em que é necessário ajustar as diferenças de covariáveis através de modelos de regressão, considerando que a especificação correta do modelo é fundamental.

Fonte: o autor.

Para os desfechos primários (mortalidade e VMI), foram realizadas análises complementares, além do pareamento por EP.

### **5.7.3 Testes estatísticos e balanceamento entre os grupos**

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram expressas como medianas e intervalos interquartis (IIQ). As comparações entre os grupos foram feitas utilizando testes para variáveis contínuas (teste de Mann-Whitney ou teste t de *student*, conforme a distribuição dos dados) e testes para variáveis categóricas (teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, dependendo do tamanho da amostra em cada categoria).

Após a aplicação dos escores de propensão, a adequação do balanceamento das covariáveis entre os grupos foi avaliada utilizando a diferença padronizada absoluta (*absolute standardized mean difference* – SMD). Um valor inferior a 10% foi considerado indicativo de bom balanceamento.

### **5.7.4 Descrição dos modelos estatísticos**

Para avaliar a associação entre o status vacinal e os desfechos primários (mortalidade hospitalar e necessidade de VMI), foram utilizados modelos de RL. Esses modelos foram ajustados para covariáveis residuais, incluindo idade, sexo, comorbidades (como hipertensão, diabetes e obesidade) e a onda pandêmica predominante no momento da internação (Delta ou Ômicron). O ajuste foi realizado por meio do método de máxima verossimilhança, que estima os parâmetros do modelo maximizando a probabilidade de observar os dados coletados. As razões de chances (*odds ratios* – ORs) foram calculadas com intervalos de confiança de 95% (IC 95%), permitindo avaliar a força e a direção das associações.

### **5.7.5 Análises complementares**

Além dos métodos tradicionais de EP, realizamos uma análise de sensibilidade utilizando técnicas de aprendizado de máquina ("*machine learning*"). Para isso, aplicamos a técnica de importância das variáveis por permutação ("*feature*

*importance*”), que identifica quais variáveis têm maior influência na previsão dos desfechos primários.

Essa análise foi realizada com o algoritmo *eXtreme Gradient Boosting* (XGBoost) (121) um modelo de aprendizado de máquina baseado em árvores de decisão, projetado para resolver problemas de classificação e regressão com alta eficiência. Ele foi escolhido devido ao seu desempenho superior na manipulação de grandes volumes de dados e na modelagem de variáveis complexas

O problema foi formulado como uma classificação binária (ocorrência ou não do desfecho). O classificador XGBoost utilizou um ponto de corte acima de 50% aleatório para determinar a acurácia preditiva do modelo, permitindo avaliar quais variáveis mais influenciaram os desfechos primários (mortalidade e necessidade de VMI) e comparar a importância relativa de cada variável na previsão dos desfechos.

## 5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 30350820.5.1001.0008). O consentimento informado foi dispensado devido à gravidade do contexto pandêmico, à natureza retrospectiva do estudo e ao uso de dados anonimizados, conforme permitido pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde em situações de emergência de saúde pública. A confidencialidade dos participantes foi garantida durante todas as etapas da pesquisa. O banco de dados na plataforma REDCap® não possui identificação dos pacientes, garantindo absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os pesquisadores de cada instituição têm acesso aos dados de pacientes apenas de sua instituição, e os dados coletados foram utilizados exclusivamente para os propósitos desta pesquisa (Anexo C).

## 6 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em formato de artigo científico, que foi publicado na revista científica *BMC Infectious Diseases*, na data de 27 de setembro de 2024 (Anexo D).

### 6.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Title

**Comprehensive statistical analysis reveals significant benefits of COVID-19 vaccination in hospitalized patients: propensity score, covariate adjustment, and feature importance by permutation**

#### Authors

Eduardo Villela de Moraes<sup>1</sup> MD, (Moraes EV; eduardohmob@gmail.com; 0009-0001-4563-3480)

Magda Carvalho Pires<sup>2</sup> (Pires MC; magdacpires@gmail.com; 0000-0003-3312-4002)

Amanda Abrantes Abreu Costa<sup>1</sup> (Costa AAA; amaandacosta90@gmail.com; 0000-0002-7751-6895)

Aline Gabrielle Sousa Nunes<sup>3</sup> (Nunes AGS; alinegsn89@yahoo.com.br; 0000-0001-8036-0871)

Caroline Lopes de Amorim<sup>4</sup> (Amorim CL; calpamorim@gmail.com; 0000-0002-5457-4048)

Euler Roberto Fernandes Manenti<sup>5,6</sup> MD, MSc, PhD (Manenti ERF; eulermanenti@gmail.com; 0000-0003-1592-4727)

Fernanda Barbosa Lucas<sup>7</sup> MD (Lucas FB; fbl\_lucas@yahoo.com.br; 0000-0003-3926-900X)

Fernanda Dathayde Rodrigues<sup>8</sup> BSc, MSc, PhD (Rodrigues FD; fe.athayde@gmail.com; 0000-0001-7368-3592)

Fernando Anschau<sup>9,10</sup> MD, MSc, PhD (Anschau F; afernando@ghc.com.br; 0000-0002-2657-5406)

Guilherme Fonseca do Nascimento<sup>11</sup> (Nascimento GF; guilhermefonseca8426@aluno.ufsj.edu.br; 0009-0000-7862-8701)

Giovanna Grunewald Vietta<sup>12</sup> MD, MSc, PhD (Vietta GG; ggvietta@gmail.com; 0000-0002-0756-3098)

Jessica Fernandes Benavides Moreira<sup>13</sup> (Moreira JFB; jessica.benavides@ufba.br; 0000-0002-9693-761X)

Karen Brasil Ruschel<sup>5,6,14</sup> BSc, MSc, PhD I (Ruschel KB; karenbruschel@gmail.com; 0000-0002-0812-920x)

Monica Aparecida Costa<sup>15</sup> (Costa MA; costaamonica@gmail.com; 0000-0002-2151-5033)

Pamela Andrea Alves Duraes<sup>16</sup> (Duraes PAA; paaduraes@sga.pucminas.br; 0000-0002-5320-8572)

Pedro Augusto Van Der Sand Germani<sup>17</sup> MS, BSc (Germani PAVDS; pedro.germani@edu.pucrs.br; 0000-0001-8274-6938)

Priscilla Pereira dos Reis<sup>18</sup> MD (Reis PP; priscillamed@hotmail.com; 0000-0002-0340-9464)

Rochele Mosmann Menezes<sup>19</sup> BSc, MSc (Menezes RM; rochelemenezes@unisc.br; 0000-0002-1548-1607)

Leonardo Chaves Dutra da Rocha MSc<sup>11,20</sup>, PhD (Rocha LCD; lcrocha@ufsj.edu.br; 0000-0002-4913-4902)

Marcos André Gonçalves<sup>21</sup>, MSc, PhD (Gonçalves MA; mgoncalv@dcc.ufmg.br; 0000-0002-2075-3363)

Unaí Tupinambas<sup>1</sup> MD, MSc, PhD (Tupinambás U; unaitupi@gmail.com; 0000-0001-6833-3870)

Milena Soriano Marcolino<sup>1,14,22</sup> MD, MSc, PhD (Marcolino MS; milenamarc@gmail.com; 0000-0003-4278-3771)

## Institutions

<sup>1</sup> Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, ICEX, sala 4071, Belo Horizonte, Brazil

<sup>3</sup> Hospital Unimed-BH, Av. do Contorno, 3097, Belo Horizonte, Brazil.

<sup>4</sup> Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), R. da Glória, 187, Diamantina, Brazil

<sup>5</sup> Hospital Universitário Canoas, Av. Farroupilha, 8001, Porto Alegre, Brazil

- <sup>6</sup> Hospital Mãe de Deus, R. José de Alencar, 286, Porto Alegre, Brazil
- <sup>7</sup> Hospital Santo Antônio, Praça Dr. Márcio Carvalho Lopes Filho, 501, Curvelo, Brazil
- <sup>8</sup> University Hospital of Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Brazil.
- <sup>9</sup> Hospital Nossa Senhora da Conceição, Av. Francisco Trein, 326, Porto Alegre, Brazil
- <sup>10</sup> Hospital Cristo Redentor, Rua Domingos Rubbo, 20, Porto Alegre, Brazil
- <sup>11</sup> Universidade Federal de São João del-Rei, Praça Frei Orlando, 170, São João del-Rei, Brazil
- <sup>12</sup> Hospital SOS Córdio, Rodovia SC-401, 121, Florianópolis, Brazil
- <sup>13</sup> Universidade Federal da Bahia, Av. Milton Santos, Vitória da Conquista, Brazil
- <sup>14</sup> Institute for Health and Technology Assessment, R. Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Brazil.
- <sup>15</sup> Hospital Risoleta Tolentino Neves, R. das Gabirobas, 1, Belo Horizonte, Brazil.
- <sup>16</sup> Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUCMG), R. Dom José Gaspar, 500, Belo Horizonte, Brazil.
- <sup>17</sup> Centro Infantil, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Av. Ipiranga, 6681, Porto Alegre, Brazil.
- <sup>18</sup> Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro, R. Dona Luiza, 311, Belo Horizonte, Brazil.
- <sup>19</sup> Hospital Santa Cruz, R. Fernando Abott, 174, Santa Cruz do Sul, Brazil
- <sup>20</sup> Computer science department of Universidade Federal de São João del-Rei, Praça Frei Orlando, 170, São João del-Rei, Brazil
- <sup>21</sup> Computer Science Department of Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, Brazil
- <sup>22</sup> Department of Internal Medicine, Medical School & Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil.

### **Corresponding author**

Eduardo Villela de Moraes, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG. Brazil. CEP 30130-100

E-mail address: [eduardohmob@gmail.com](mailto:eduardohmob@gmail.com)

## **Abstract**

**Background:** COVID-19 vaccines effectively prevent infection and hospitalization. However, few population-based studies have compared the clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 using advanced statistical methods. Our objective is to address this evidence gap by comparing vaccinated and unvaccinated patients hospitalized for COVID-19.

**Methods:** This retrospective cohort included adult COVID-19 patients admitted from March 2021 to August 2022 from 27 hospitals. Clinical characteristics, vaccination status, and outcomes were extracted from medical records. Vaccinated and unvaccinated patients were compared using propensity score analyses, calculated based on variables associated with vaccination status and/or outcomes, including waves. The vaccination effect was also assessed by covariate adjustment and feature importance by permutation.

**Results:** From the 3,188 patients, 1,963 (61.6%) were unvaccinated and 1,225 (38.4%) were fully vaccinated. Among these, 558 vaccinated individuals were matched with 558 unvaccinated ones. Vaccinated patients had lower rates of mortality (19.4% vs. 33.3%), invasive mechanical ventilation (IMV-18.3% vs. 34.6%), noninvasive mechanical ventilation (NIMV-10.6% vs. 22.0%), intensive care unit admission (ICU-32.0% vs. 44.1%) vasoactive drug use (21.1% vs. 32.6%), dialysis (8.2% vs. 14.7%) hospital length of stay (7.0 vs. 9.0 days), and thromboembolic events (3.9% vs. 7.7%),  $p < 0.05$  for all. Risk-adjusted multivariate analysis demonstrated a significant inverse association between vaccination and in-hospital mortality (adjusted odds ratio [aOR] = 0.42, 95% confidence interval [CI]: 0.31-0.56;  $p < 0.001$ ) as well as IMV (aOR = 0.40, 95% CI: 0.30-0.53;  $p < 0.001$ ). These results were consistent in all analyses, including feature importance by permutation.

**Conclusion:** Vaccinated patients admitted to hospital with COVID-19 had significantly lower mortality and other severe outcomes than unvaccinated ones during the Delta and Omicron waves. These findings have important implications for public health strategies and support the critical importance of vaccination efforts, particularly in low-income countries, where vaccination coverage remains suboptimal.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; hospitalizations; Brazil; vaccine; severe illness; mortality; propensity score; machine learning

### 6.1.1 Background

SARS-CoV-2 has infected more than 774 million patients, with more than seven million deaths worldwide [1]. One landmark of the COVID-19 pandemic was the effort to develop and distribute effective vaccines against the virus. Vaccination campaigns have been a key component of public health strategies worldwide to mitigate the impact of the COVID-19 pandemic and are one of the key factors responsible for controlling the disease [2]. Over 13.5 billion doses of immunizers have been administered worldwide, 67% of the total population is vaccinated with a complete primary series of COVID-19 vaccines, and only 32% receive a booster dose [1].

Since the end of 2020, several vaccines have been developed and approved for use [3]. Available COVID-19 vaccines effectively prevent symptomatic SARS-CoV-2 infection, COVID-19-related hospitalization, and death [4]. The benefit has been sustained even with the frequent emergence of new genetic variants of SARS-Cov-2 throughout the pandemic [5-8].

Brazil faced significant challenges during the COVID-19 pandemic, emerging as one of the most heavily affected countries globally in the number of cases and deaths [9]. In January 2021, the country began a national vaccination campaign against COVID-19. Since then, over 518 million doses of vaccines have been distributed and administered nationwide [10]. Currently, approximately 80.2% of Brazilians over six months of age are fully vaccinated. A particularity of the national vaccination campaign was the use of three platforms of vaccines and four different immunizers: inactivated virus vaccine (CoronaVac®), viral vector vaccine (Covishield; ChAdOx1/AstraZeneca® and Ad26.COV2.S/Jansen®) and messenger RNA vaccine (BNT162b2/Pfizer®), which can be mixed after completing the basic immunization [11].

Despite the available evidence, few population-based studies have compared the clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 concerning vaccination status. This knowledge gap was even greater when an attempt was made to match vaccinated versus unvaccinated individuals to control for confounders [12, 13]. This is of utmost importance, as most countries, including Brazil, use age and comorbidities to prioritize patients for vaccination and booster doses. Observational studies on this topic identified as a limitation the challenge of comparing outcomes between heterogeneous groups, particularly concerning age and comorbidities [14].

Therefore, this study aimed to compare the clinical characteristics and outcomes of vaccinated and unvaccinated COVID-19 in hospital patients, from 27 hospitals across five Brazilian states during the Delta and Omicron waves, using advanced statistical methods. In this study, we sought to provide the first large-scale evaluation of the effectiveness of COVID-19 vaccines implemented by the Brazilian vaccination program during the 2021–2022 period.

## **6.1.2 Materials and methods**

### *6.1.2.1 Study design, setting, and subjects*

This was a retrospective multicenter cohort study, a sub-study of the Brazilian COVID-19 registry, described in detail previously [15]. It was conducted in 27 hospitals from 14 cities in five states (Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, and São Paulo) (Supplementary Table S1).

The study included adult patients (aged  $\geq 18$  years) with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 [16] admitted to the participating hospitals from March 1, 2021, to August 31, 2022. Exclusion criteria were pregnancy, age under 18 years, manifestation of COVID-19 after hospitalization (where patients were admitted for reasons other than COVID-19), discharge within 24 hours, transfer to non-participating hospitals, and incomplete vaccination (less than two doses).

The study period comprehended patients who had acute COVID-19 during the second (from November 2020 to December 2021) or third (from December 2021 to May 2022) pandemic waves, corresponding to Delta and Omicron variants, respectively, based on the most predominant circulating variant in Brazil at the time [17].

### *6.1.2.2 Data collection*

The data were collected from medical records by trained health professionals and undergraduate students (Medicine and Nursing), using a prespecified case report form in the Research Electronic Data Capture (REDCap®) database [18, 19]. The database was hosted at the Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais [20].

Baseline variables collected included age, sex, underlying comorbidities, preadmission medications, vaccination status, clinical assessment, and laboratory

data at hospital presentation. We also collected medications, interventions during hospitalization, and outcomes, as described in detail previously [21].

Vaccination status was determined based on information extracted from the patient's medical records. We recorded the total number of vaccine doses administered and the type of vaccine received, including all vaccines that were allowed and approved for use in Brazil during the study period. Patients were then categorized into two distinct groups for analysis: “unvaccinated”, which included those who had received 0 doses, and “fully vaccinated”, which included those who had received two or more doses of any vaccine.

### *Outcomes*

The primary outcomes were hospital mortality and the need for invasive mechanical ventilation (IMV). The secondary outcomes were noninvasive mechanical ventilation (NIMV), dialysis, vasoactive drugs, thrombosis (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis), intensive care unit (ICU) admissions, days in the ICU, days on IMV, and length of hospital stay [22].

### *Statistical analysis*

To account for potential confounding, covariate adjustment, and propensity score (PS) analyses were performed. The PS was estimated using a logistic regression model that incorporated all variables potentially related to the vaccination decision and/or the outcomes: age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressants) and pandemic waves.

We performed three PS methods: PS matching, inverse probability weighting (IPW), and inclusion of PS as a covariate. PS matching was applied for all outcomes. For the primary outcome only, we additionally performed IPW and included PS as a covariate in the logistic regression models. For each method, logistic regression analyses were conducted to examine the risk of in-hospital death and IMV according to vaccination status. This was done as a crude model and by adjusting for the same variables used to generate the propensity score (a doubly robust approach). Results are expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs).

In PS matching analysis, unvaccinated patients were searched to find those with the closest PS from the vaccinated group (within 0.16 standard deviations of the logit of the propensity score on a scale from 0-1.00) using the MatchIt package in R software. The balance of baseline characteristics between the two groups (unvaccinated vs fully vaccinated) was evaluated using the absolute standardized mean differences. A standardized mean difference of less than 10% indicates a well-balanced covariate between groups.

Categorical data were presented as absolute frequencies and proportions, and continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQRs). Groups were compared using the Mann-Whitney test or t-test for quantitative variables and the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables.

To better understand the influence of vaccination on the primary outcomes, we also exploited a machine learning technique based on feature importance by permutation [23]. This technique evaluates the contribution of each variable to the effectiveness of a prediction model for the outcome of interest, calculating the importance of the variable based on the reduction in the predictive capacity of the model when shuffling the values of the variables. This approach allows for the evaluation of both the effect of interactions between variables and the main impact of each characteristic in the model, with values being comparable between different outcomes and directly related to the reduction in predictive performance [24]. The most important variables for each primary outcome were extracted, regardless of whether the variable increased or decreased the probability of the outcome (maximum of ten).

The problem was formulated as a binary classification problem with two classes (outcome and non-outcome). The classifier used was XGBoost [25], with a cutoff above random 50% for each outcome to determine a good accuracy.

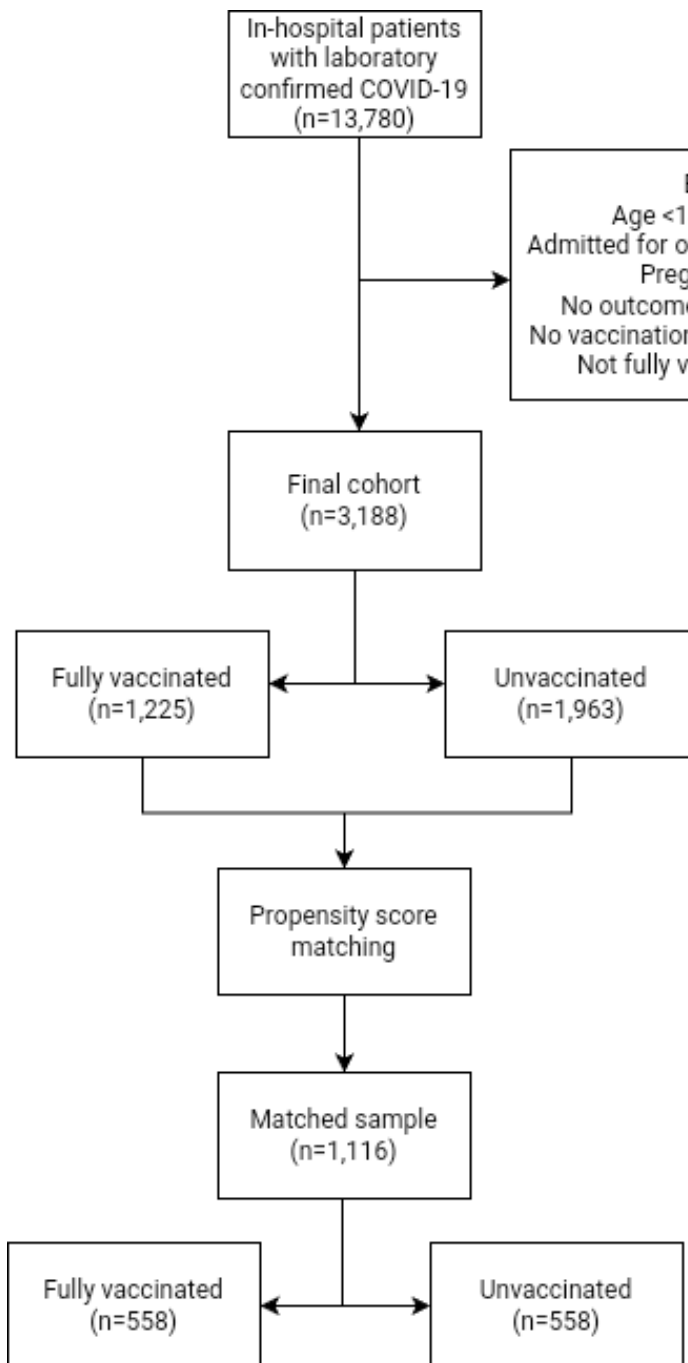
All analyses were performed using R software (including tyverse, gtsummary, and MatchIt packages, among others) and Python (including libraries such as scikit-learn, numpy, pandas, and XGBoost, among others). The significance level was set at 0.05 (two-tailed P-value < 0.05).

### **6.1.3 Results**

Overall, 3,188 patients were eligible for the study (Fig. 1). Of these, 1,225 were fully vaccinated, and 1,963 were unvaccinated. Of the 1,225 fully vaccinated patients, CoronaVac® was the most common vaccine (70.0%), followed by AstraZeneca®

(24.0%), Pfizer® (5.2%), and others (0.3%). Regarding doses, 64.0% received a complete series (two doses), and 36.0% received one or more booster doses (Supplementary Table S2).

Propensity score matching randomly selected 1,116 patients: 558 fully vaccinated patients and 558 unvaccinated ones (Fig. 1). Demographic characteristics and comorbidities of both unmatched and matched groups are shown in Table 1.



**Figure 1 – Flowchart of COVID-19 patients included in the study**

### 6.1.3.1 *Unmatched unvaccinated vs. vaccinated*

Vaccinated patients were significantly older (73 [64-81] years vs. 57 [46-68] years,  $p < 0.001$ ) and had a higher frequency of different comorbidities, except for obesity (13.9% vs. 24.7%,  $p < 0.001$ ), when compared to unvaccinated ones (Table 1).

Vaccinated patients had lower rates of IMV (19.4% vs. 26.5%,  $p < 0.001$ ), NIMV (11.3 vs. 19.9%,  $p < 0.001$ ), and thromboembolic events (2.9% vs. 7.7%,  $p < 0.001$ ) compared to unvaccinated ones. Additionally, vaccinated patients had a shorter ICU length of stay (8.0 vs. 9.0 vs. days,  $p = 0.013$ ). There were no significant differences in mortality or other outcomes assessed (Supplementary Table S3).

**Table 1 – Baseline demographics and clinical characteristics: COVID-19 unmatched and matched patients**

Characteristic	Unmatched <sup>a</sup> (3188)				Matched <sup>b</sup> (1116)			
	Unvaccinated (n=1963) <sup>c</sup>	Fully vaccinated (n=1225) <sup>c</sup>	SMD	p-value	Unvaccinated (558) <sup>c</sup>	Fully vaccinated (558) <sup>c</sup>	SMD	p-value
Age, years	57.0 (46.0, 68.0)	73.0 (64.0,81.0)	-0.93	<0.001	69.0 (60.3, 77.0)	70.0 (60.0, 78.0)	0.07	0.985
Men	1062 (54.1%)	617 (50.4%)	0.07	0.040	278 (49.7%)	286 (52.6%)	0.03	0.632
<i>Comorbidities</i>								
Hypertension	971 (49.5%)	818 (66.8%)	-0.36	<0.001	368 (65.9%)	355 (63.6%)	0.05	0.415
CAD	73 (3.7%)	107 (8.7%)	-0.21	<0.001	39 (7.0%)	39 (7.0%)	0.00	>0.999
Heart failure	48 (2.4%)	155 (12.7%)	-0.39	<0.001	35 (6.3%)	49 (8.8%)	-0.10	0.112
Atrial fibrillation	31 (1.6%)	72 (5.9%)	-0.23	<0.001	24 (4.3%)	29 (5.2%)	-0.04	0.482
Stroke	39 (2.0%)	87 (7.1%)	-0.25	<0.001	23 (4.1%)	25 (4.5%)	-0.02	0.768
Asthma	120 (6.1%)	63 (5.1%)	0.04	0.252	31 (5.6%)	39 (7.0%)	-0.06	0.323
COPD	58 (3.0%)	163 (13.3%)	-0.39	<0.001	42 (7.5%)	58 (10.4%)	-0.10	0.094
Pulmonary fibrosis	5 (0.3%)	13 (1.1%)	-0.10	0.003	3 (0.5%)	5 (0.9%)	-0.04	0.726
Diabetes mellitus	467 (23.8%)	414 (33.8%)	-0.22	<0.001	186 (33.3%)	178 (31.9%)	0.03	0.609
Obesity	484 (24.7%)	170 (13.9%)	0.28	<0.001	78 (14.0%)	88 (15.8%)	-0.05	0.400
CKD	44 (2.2%)	115 (9.4%)	-0.31	<0.001	28 (5.0%)	45 (8.1%)	-0.12	0.040

Dialysis	8 (18.2%)	23 (20.0%)	-0.14	0.796	3 (0.5%)	7 (1.3%)	-0.08	0.204
Rheumatologic disease	36 (1.8%)	50 (4.1%)	-0.13	<0.001	19 (3.4%)	22 (3.9%)	-0.03	0.633
HIV	12 (0.6%)	7 (0.6%)	0.01	0.887	4 (0.7%)	3 (0.5%)	0.02	>0.999
Cancer	56 (2.9%)	88 (7.2%)	-0.20	<0.001	31 (5.6%)	36 (6.5%)	-0.04	0.529
Post-transplant	8 (0.4%)	32 (2.6%)	-0.18	<0.001	5 (0.9%)	8 (1.4%)	-0.05	0.403
Cirrhosis	3 (0.2%)	12 (1.0%)	-0.11	<0.001	3 (0.5%)	6 (1.1%)	-0.06	0.506
<i>Home medicine</i>								
Anticoagulation	59 (3.0%)	79 (6.4%)	-0.16	<0.001	33 (5.9%)	34 (6.1%)	-0.01	0.900
Oral corticosteroids	23 (1.2%)	64 (5.2%)	-0.23	<0.001	14 (2.5%)	20 (3.6%)	-0.06	0.296
Immunosuppressant	19 (1.0%)	54 (4.4%)	-0.21	<0.001	11 (2.0%)	14 (2.5%)	-0.04	0.544
<i>Waves<sup>d</sup></i>								
Second wave	1,843 (93.8%)	579 (47.3%)			438 (78.5%)	389 (69.7%)		
Third Wave	120 (6.2%)	646 (52.7%)			120 (21.5%)	169 (30.3%)		

---

### 6.1.3.2 Propensity scores matching analysis

After PS matching, the two cohorts were well balanced, except for a higher frequency of chronic kidney disease in vaccinated patients (8.1% vs. 5.0%,  $p=0.04$ ). No significant differences were observed in demographic characteristics or other comorbidities. The characteristics between the two groups were comparable, with an absolute standardized mean difference of less than 10%, as shown in Table 1 and Supplementary Figure S4.

At hospital presentation, vaccinated patients had a higher ratio of arterial oxygen partial pressure to a fraction of inspired oxygen ratio (300 [233-379] vs. 285 [198-360],  $p=0.021$ ). They also received fewer antibiotics (57.5% vs. 65.9%,  $p=0.004$ ) and systemic corticosteroids (86.6% vs. 90.7%,  $p=0.03$ ) during hospitalization than unvaccinated ones (Supplementary Table S5).

In-hospital mortality (19.4% vs. 33.3%,  $p<0.001$ ) and IMV (18.3% vs. 34.6%,  $p<0.001$ ) were less frequent in vaccinated patients. They also had a lower incidence of NIMV (10.6% vs. 22.0%,  $p<0.001$ ), dialysis (8.2% vs. 14.7%,  $p<0.001$ ), ICU admission (32.0% vs. 44.1%,  $p<0.001$ ), thromboembolic events (3.9% vs. 7.7%,  $p=0.007$ ), and vasoactive drug usage (21.1% vs. 32.6%,  $p<0.001$ ) than unvaccinated ones. Additionally, the length of hospital stay was shorter (7 [4-13] vs. 9 [5-16] days,  $p<0.001$ ). There were no statistically significant differences in the duration of IMV and ICU length of stay (Table 2).

**Table 2 – Outcomes during hospital stay: COVID-19 matched<sup>a</sup> patients**

Outcomes	Unvaccinated (n=558) <sup>b</sup>	Fully vaccinated (n=558) <sup>b</sup>	p-value
Death	186 (33.3%)	108 (19.4%)	<0.001
IMV	193 (34.6%)	102 (18.3%)	<0.001
Days on IMV	10.0 (6.0, 17.0)	10.0 (5.0, 17.8)	0.781
NIMV	123 (22.0%)	59 (10.6%)	<0.001
Dialysis	82 (14.7%)	46 (8.2%)	<0.001
Vasoactive drugs	182 (32.6%)	118 (21.1%)	<0.001
Thromboembolic events	43 (7.7%)	22 (3.9%)	0.007

Deep vein thrombosis	11 (2.0%)	4 (0.7%)	0.069
Pulmonary embolism	33 (5.9%)	19 (3.4%)	0.047
Arterial thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.2%)	>0.999
Admitted to ICU	245 (44.1%)	178 (32.0%)	<0.001
ICU length of stay	8.0 (5.0-17.0)	7.0 (4.0- 13.8)	0.139
Hospital length of stay.	9.0 (5.0-16.0)	7.0 (4.0-13.0)	0.001

<sup>a</sup>Matched: propensity score included age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressants) and pandemic waves

Waves: second (November 15, 2020, to December 25, 2021); third (December 26, 2021, to May 21, 2022).

<sup>b</sup>Values are expressed as Median (interquartile range) or n (%).

Abbreviations: IMV: invasive mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; ICU: intensive care unit.

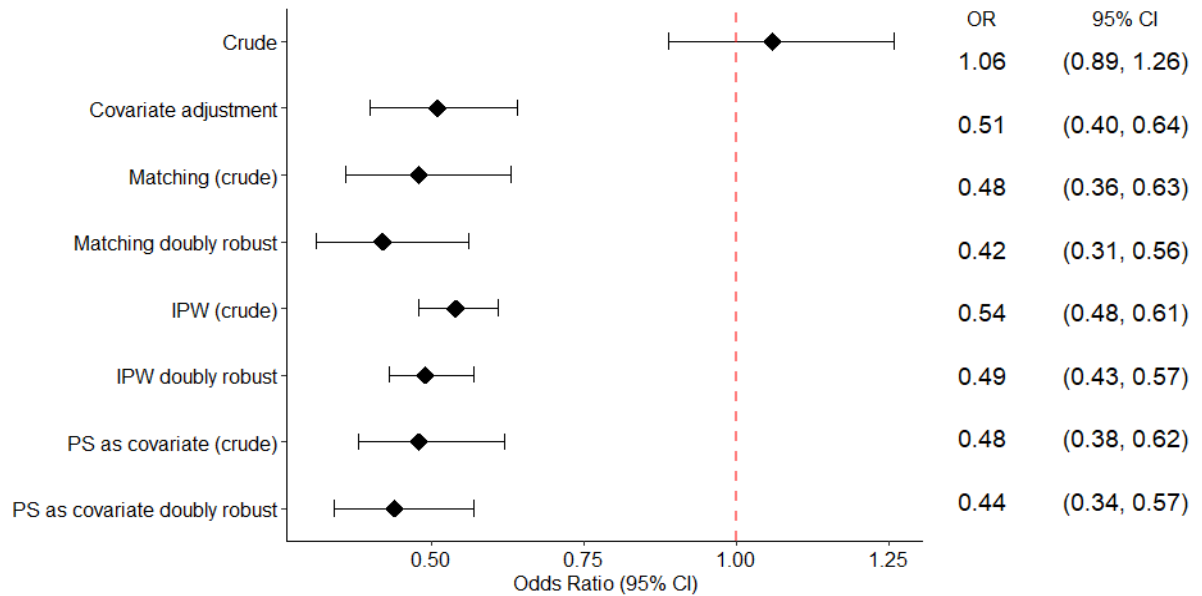
### 6.1.3.3 Advanced statistical analyses

In univariable analysis of the unmatched sample, vaccinated patients had comparable rates of in-hospital mortality with an unadjusted OR of 1.06 (95% CI: 0.89-1.26,  $p=0.509$ ). After adjusting for confounding factors using the multivariable regression model, vaccinated patients had a lower risk of in-hospital mortality, with an adjusted odds ratio (aOR) of 0.51 (95% CI: 0.40-0.64,  $p<0.001$ ).

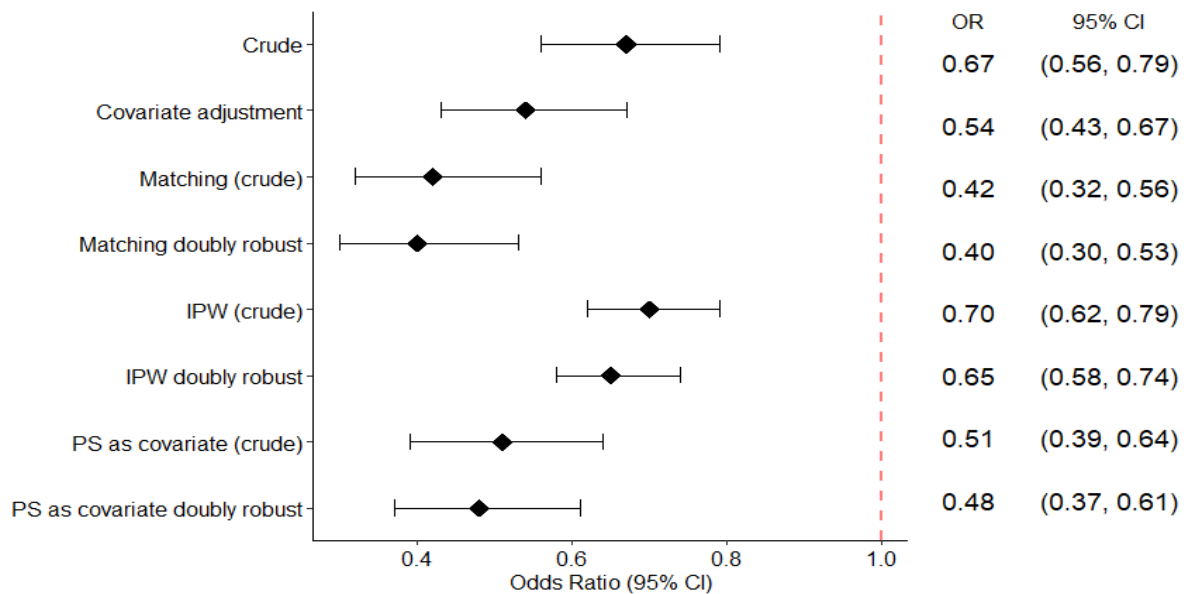
In all three-propensity score (PS) analyses performed (PSM, IPW, and PS as a covariate), vaccinated patients consistently demonstrated lower unadjusted odds of mortality. The benefit of vaccination became even more evident after multivariable regression (doubly robust) with adjusted odds ratios (aORs) of 0.42 (95% CI: 0.31-0.56,  $p<0.001$ ) in PSM, 0.49 (95% CI: 0.43-0.57,  $p<0.001$ ) in IPW, and 0.44 (95% CI: 0.34-0.57,  $p<0.001$ ) in PS as a covariate (Figure 2A; Supplementary Table S6).

Vaccinated patients also had lower rates of IMV in the unmatched sample, both in unadjusted and adjusted analyses. These lower IMV rates in vaccinated patients were confirmed across all PS methods performed (PSM, IPW, and PS as a covariate), in both crude and adjusted analyses (Figure 2B; Supplementary Table S7).

A)



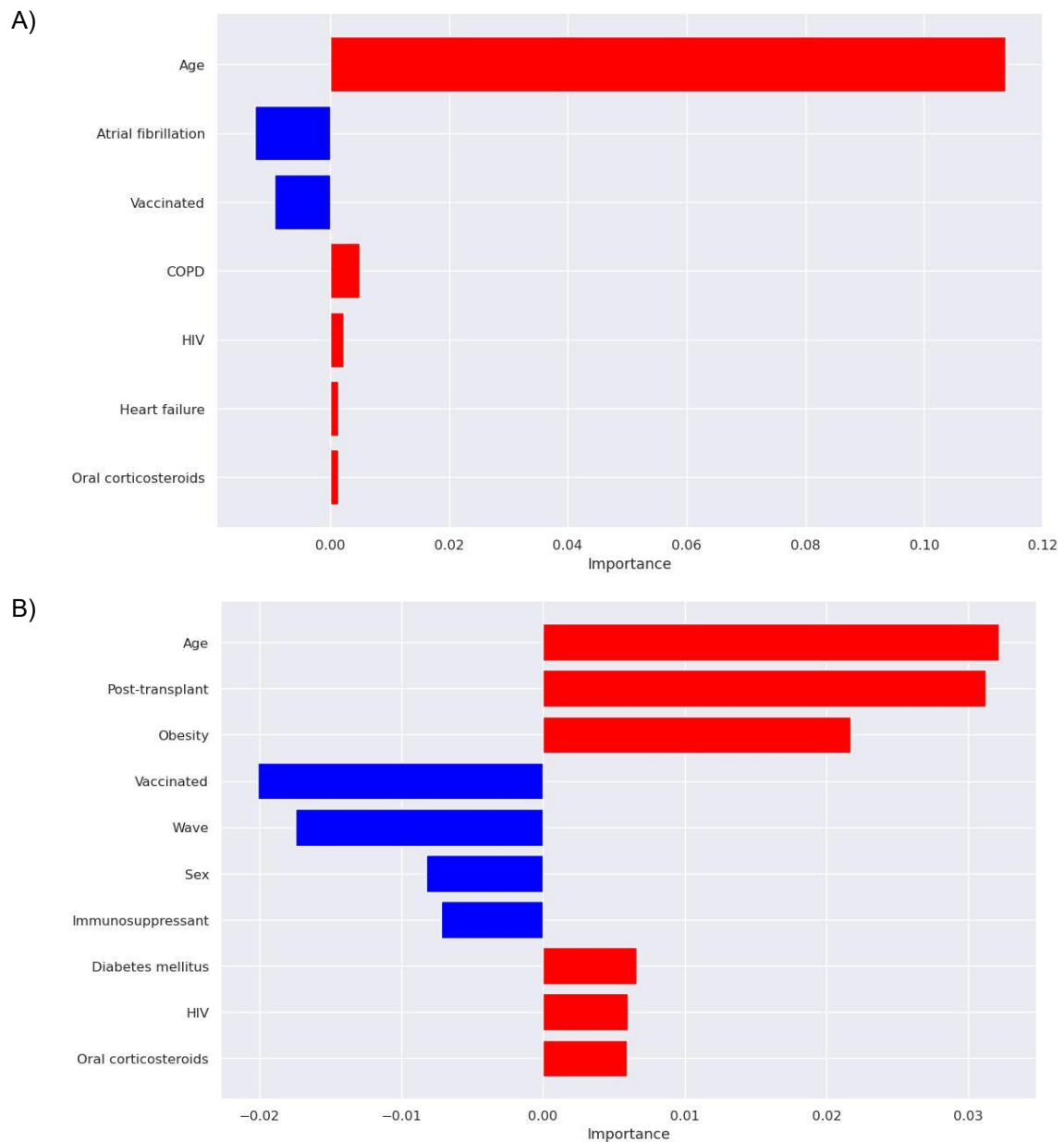
B)



**Figure 2 – Effects of vaccination on mortality (A) and IMV (B) in an original unmatched cohort (crude), covariate adjustment, matching (PSM) (crude and doubly robust), IPW (crude and doubly robust) and PS as a covariate (crude and doubly robust). Forest plots on the log scale show unadjusted and multivariable-adjusted odds ratios (ORs; indicated by diamonds) and 95% confidence intervals (CIs; indicated by the horizontal bars). The variables included in the multivariable regression models were age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressants). Abbreviations: IMV: invasive mechanical ventilation; PSM: propensity score matching; IPW: inverse probability weighting; PS: propensity score; OR: odds ratio; CI: confidence intervals.**

The accuracy of the XGBoost model used for the permutation technique to estimate feature importance was between 63% and 93%, indicating high effectiveness

(Supplementary Table S8). Vaccination was identified as a key variable associated with a decreased likelihood of death and IMV (Figures 3A and 3B).



**Figure 3 – The most important variables for the predictive models of mortality (A) and IMV (B). In the graph, the size of each bar reflects the importance of the variable for classifying instances for the outcome of interest, while the direction of the bar indicates the association of the variable with the outcome - whether the variable worsens or minimizes the outcome. The direction of the bar was determined based on coefficients from a logistic regression trained to predict outcomes. If a variable's bar is to the right and is red, it means that the variable is associated with an increase in the probability of the outcome occurring. If the bar is to the left and is blue, this indicates that the variable is associated with a decrease in the probability of the outcome. The values on the X-axis are the measures of loss of effectiveness of the model when performing the permutation.**

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CKD; HIV, human immunodeficiency virus.

#### 6.1.4 Discussion

This study utilized advanced statistical methods, including propensity score, covariate adjustment, and machine learning techniques, to adjust for confounding variables within a large cohort of Brazilian inpatients. Our findings consistently demonstrated that vaccinated patients had lower rates of mortality, IMV, NIMV, dialysis, vasoactive drug use, ICU admissions, and shorter hospital lengths of stay.

Consistent with prior research, our pre-matching sample revealed that vaccinated patients were older and had a higher prevalence of multiple comorbidities, variables known to impact COVID-19 prognosis [26–29]. This imbalance was anticipated due to the prioritization strategy of the Brazilian vaccination campaign [30]. Therefore, PS matching was essential for diminishing these differences between groups. After PS matching, baseline characteristics between the two groups were well balanced, except for a higher frequency of chronic kidney disease among vaccinated patients.

Despite this imbalance, vaccinated patients had lower incidences of all primary outcomes assessed and almost all secondary outcomes, including dialysis. In our primary outcome analysis, matched vaccinated individuals exhibited an absolute difference of 13.9% in mortality, with an adjusted OR (aOR) of 0.42 (95% CI: 0.31-0.56,  $p < 0.001$ ), and 16.3% in IMV, with an aOR of 0.40 (95% CI: 0.30-0.53,  $p < 0.001$ ). These benefits were confirmed through inverse probability weighting (IPW) and propensity score as covariate analyses, further reinforcing the protective effect of vaccination.

The feature importance analysis, using machine learning approaches (XGBoost and Feature Importance by Permutation), further underscores the protective effect of vaccination against severe outcomes in hospitalized COVID-19 patients. Specifically, being vaccinated emerged as a key variable associated with a decreased probability of both mortality and the need for IMV. This finding aligns with the results from our PS analyses, which consistently showed lower adjusted odds ratios for death and IMV among vaccinated patients.

Previous studies with hospitalized patients, albeit with smaller sample sizes, have also employed PS techniques to evaluate severe outcomes among vaccinated and unvaccinated COVID-19 inpatients, and have shown various results. An Italian multicenter retrospective cohort study conducted from February 2021 to November 2021 compared 179 vaccinated adults hospitalized with COVID-19 (who received at

least one dose) to 181 manually paired unvaccinated ones, using predetermined matching criteria, including age, gender, and date of hospitalization. The authors reported no significant differences in mortality (19% vs. 20%,  $p=0.853$ ), even after multivariable logistic regression models (OR = 1.051, 95% CI: 0.621-1.780,  $p=0.853$ ) or when adjusted for age, gender, and number of comorbidities (aOR = 0.996, 95% CI: 0.582-1.703,  $p=0.987$ ). There were also no differences in respiratory support utilization, defined as any form of ventilatory assistance from low-flow oxygen delivery to mechanical ventilation [12].

Conversely, an American single-center cohort study observed lower in-hospital mortality rates in vaccinated patients compared to matched unvaccinated individuals, with an absolute difference of 6.5%, and an aOR of 0.57 (95% CI: 0.34-0.94;  $p=0.027$ ) [28]. This analysis included adult COVID-19 patients hospitalized due to COVID-19 or another reason from June to September 2021, involving 262 fully vaccinated and 262 matched unvaccinated ones. Propensity score matching was employed, considering factors such as age, sex, race/ethnicity, smoking, comorbidities, and BMI. However, the authors did not assess IMV in their study [28].

Another American study, with a limited sample size of 46 vaccinated patients matched with 46 unvaccinated ones, hospitalized from May 2021 to September 2021, used PS matching based on age (within 2 years) and Charlson Comorbidity Index percentage. In this study, no significant differences in mortality (13.0% vs. 15.2%,  $p=0.383$ ) or IMV were observed (19.6% vs. 15.2%,  $p=0.291$ ), even after adjusting for obesity [13].

In our secondary outcomes, vaccinated patients had an absolute difference of 11.4% in NIMV, 6.5% in dialysis, 11.5% in vasoactive drugs, 12.1% in ICU admissions, 3.8% in thrombosis and they also had a difference in medians of less 2 days in hospital length of stay. Most previously matched studies also reported lower rates of ICU admission, with an absolute difference ranging from 6.1% [28]; to 7.1% [12] and 15.2% [13]. The aforementioned matched studies have not shown differences in the other secondary outcomes between groups, or those outcomes have not been assessed [12, 13, 28]. They probably lacked the power needed to observe differences. Our study's larger sample size and comprehensive assessment of outcomes provide a more detailed evaluation of vaccination benefits.

Interestingly, in our analysis vaccinated patients also had lower rates of thromboembolic events (7.7% vs 3.9%,  $p=0.007$ ) including pulmonary embolism (5.9%

vs. 3.4%,  $p=0.047$ ) despite similar thromboprophylaxis use. This finding aligns with a large American multicenter case-control study which reported lower rates of venous thromboembolism in Delta wave (4.4% vs.9.1,  $p<0.001$ ) [31].

Our results are also in line with a recently published large cohort study based on national vaccination campaigns using electronic health records from the UK, Spain, and Estonia. In this study, data from over 20 million patients (10.17 million vaccinated and 10.39 million unvaccinated) were assessed, and vaccination was associated with a reduced risk of venous thromboembolism and arterial thrombosis for both acute (30-day) and post-acute (31 to 365 days) COVID infection [32]. These data not only contradict claims made by anti-vaccine proponents, who argue that COVID-19 vaccines could increase the risk of thrombosis, but suggest the contrary, that vaccination against COVID-19 may confer a protective effect against thromboembolic events after infection or during COVID-19 hospitalization.

Whereas our analysis focused on hospitalized COVID-19 patients, other larger studies have used matched strategies but also included general population or ambulatory patients. A population-based Taiwanese observational study conducted during a predominant Omicron wave found reduced COVID-19 mortality and hospitalization rates among vaccinated individuals compared to unvaccinated ones. The benefits were more evident among those who had completed three vaccine doses (two primary doses and one booster) or received a protein-based vaccine as the primary one [33].

Additionally, a case-control study conducted in Hong Kong during the Omicron wave matched 1,781 cases to 1,737 controls aged 3 to 105 years based on PS. The authors found that two doses of CoronaVac were poorly protective against severe disease in individuals aged  $\geq 60$  years, but vaccine effectiveness increased substantially after the third dose. This study highlights the importance of booster doses and further supports the protective effect of COVID-19 vaccines observed in our study [34].

Another population-based observational study conducted in Hong Kong among hospitalized COVID-19 patients aimed to estimate the vaccine effectiveness of one, two, and three doses of both the BNT162b2 and CoronaVac vaccines. The study observed that two doses of either vaccine protected against severe disease and death within 28 days of a positive test [35].

These studies reinforce our findings that COVID-19 vaccination significantly reduces severe outcomes and mortality, highlighting the critical role of vaccines in high-risk populations.

This study has limitations. It is a retrospective analysis reliant on patient records. While we collected data on vaccine doses and brands, we did not gather detailed information on the number of doses for each brand. Although Brazil has implemented a centralized computerized vaccination system to verify individual vaccination records, the data collected for this study was de-identified to comply with ethical regulations, preventing us from checking individual vaccine information for each included patient. Therefore, while we collected data on vaccine doses and brands, we were unable to capture detailed information on the specific number of doses of each vaccine brand administered to each patient.

There was a high frequency of missing data on vaccination status, and we could not determine the vaccination date as it was not reported. Therefore, we could not affirm whether it happened 14 days before admission, which is established as the interval necessary to build an immune response after vaccination. Furthermore, for the data available, the sample size was too small to compare the effect of different vaccine brands and schedules. However, despite this limitation, we could observe undoubtedly lower rates of severe outcomes among those who were vaccinated. Additionally, prior COVID-19 infections have not been assessed, and previous natural infections have been associated with some protection against severe illness [36].

Furthermore, although our study included data from 27 hospitals in five Brazilian states, our findings may not be generalizable to the entire country, mainly because of the heterogeneity of the Brazilian population and the variation in the level of care across different regions. Virus sequencing was not carried out, making it impossible to define which variant caused hospitalization, leading to assumptions based on the predominant variant during the study period. Nevertheless, over 70% of the matched sample was captured during the second wave, which coincided with the Delta-dominant period, characterized by a highly virulent variant.

This study also has several strengths. We applied advanced analytical techniques, including PS matching, IPW, and the inclusion of PS as a covariate. For each method, we conducted logistic regression analyses, which helped to minimize potential confounding factors. Additionally, we utilized a machine learning approach to

better understand the influence of vaccination and other variables on the outcomes assessed.

We included only hospitalized patients admitted with a positive test, for COVID-19 in the context of symptoms, and COVID-19 was the main reason for hospitalization. Patients admitted for other reasons with a positive test for COVID-19 were excluded. This is important because these patients, also known as “hospital-manifested COVID-19”, may have different clinical courses during hospitalization and studies have shown that they have higher mortality and ICU admission rates [37]. Our study offers a real-life perspective of variables and outcomes of the population hospitalized with COVID-19 over a 13-month observational period.

Furthermore, we evaluated all vaccines approved for use in Brazil, including multiple vaccines and mixed immunization schemes. Although we could not estimate the efficacy of each specific scheme, this can be helpful when assessing policies for future vaccine implementation, especially in countries where vaccination campaigns are still in the early stages. In our matching strategy, we used specific diseases known to impact COVID severity and not groups of disease as other authors did [12, 28], which theoretically would facilitate the matching strategy but certainly would not create real balanced groups. In contrast to other authors [12, 13], we also included obesity in the PS analysis because, in addition to its importance in COVID-19 prognosis [38], it was the only comorbidity most common in unmatched unvaccinated patients. Finally, another strength is that we conducted a notably comprehensive study, which represents one of the largest matched analyses to date, comparing various objective outcomes among hospitalized populations.

### **6.1.5 Conclusions**

In conclusion, this study highlights the consistent benefits of full vaccination among patients hospitalized with COVID-19 in Brazil. Fully vaccinated patients experienced lower mortality rates, reduced severe outcomes, fewer ICU admissions, and shorter hospital stays. These underscore the critical role of vaccination in reducing COVID-19 severity and mortality. Our findings have important implications for public health strategies and support the critical importance of vaccination efforts, particularly in low-income countries, where vaccination coverage remains suboptimal, especially for completing primary series. Furthermore, our findings diminish concerns about

vaccine safety, particularly regarding thrombogenesis, reinforcing the importance of widespread vaccination campaigns.

**Abbreviations:**

aOR	adjusted Odds ratio
CI	Confidence intervals
COVID-19	Coronavirus disease 2019
ICUs	Intensive care units
IQR	Interquartile range
IMV	Invasive mechanical ventilation
NIMV	Noninvasive mechanical ventilation
IPW	Inverse probability weighting
OR	Odds ratio
PS	Propensity score
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**Declarations:**

**Ethics approval and consent to participate**

The study was approved by the National Research Ethics Committee (CAAE: 30350820.5.1001.0008). The study adhered to the Declaration of Helsinki. Individual informed consent was waived due to the seriousness of the situation imposed by the pandemic and the retrospective nature of the study.

**Consent for publication**

Not applicable

**Availability of data and materials**

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

### **Competing interests**

The authors declare no potential conflicts of interest concerning the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Funding**

This study was supported in part by the Minas Gerais State Agency for Research and Development (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais-FAPEMIG) [grant number APQ-01154–21] and the National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde-IATS) [grant number 465518/2014-1]. MSM was supported in part by CNPq [grant number 310561/2021–3].

The funding bodies played no role in the design of the study, the collection, analysis, and interpretation of the data, or in the writing of the manuscript.

### **Author's contributions**

Substantial contributions to the conception or design of the manuscript: *Moraes EV, Pires MC, Tupinambás U, and Marcolino MS*. Substantial contributions for data acquisition, analysis, or interpretation: *Moraes EV, Pires MC, Costa AAA, Nunes AGS, Amorim CL, Manenti ERF, Lucas FB, D'Athayde Rodrigues F, Anschau F, Vietta GG, Moreira JFB, Ruschel KB, Costa MA, Duraes PAA, Germani PAVDS, Reis PP, Menezes RM, Nascimento GF, Rocha LCD, Gonçalves MA, Tupinambás U, and Marcolino MS*. Manuscript formulation: *Moraes EV, Pires MC, Tupinambás U and Marcolino MS*. We agree to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues related to the precision of integrity in any of the work's parts will be properly investigated and solved: all authors. Revised the manuscript critically for important intellectual content: all authors. Final approval of the version to be published: all authors

### **Acknowledgments**

We would like to thank the hospitals that are part of this collaboration for supporting this project: Hospital Mater Dei - Santo Agostinho; Hospital Mater Dei - Contorno; Hospital Mater Dei - Betim-Contagem; Hospital Santo Antônio; Hospital Eduardo de Menezes; Hospital Metropolitano Dr. Célio de Castro; Hospital Metropolitano Odilon Behrens; Hospital Risoleta Tolentino Neves; Hospital Santa Rosália; Hospital Santa Cruz; Hospital São João de Deus; Hospital Semper; Hospital Universitário Canoas;

Hospital Universitário Santa Maria; Hospital Nossa Senhora da Conceição; Hospital João XXIII; Hospital Júlia Kubitschek; Hospital Mãe de Deus; Hospital Regional do Oeste; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu; Hospital Universitário Ciências Médicas; Hospital Bruno Born; Hospital Cristo Redentor; Hospital Nossa Senhora de Lourdes; Orizonti - Instituto de Saúde e Longevidade Ltda; Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Hospital Universitário Professor Edgar Santos; Hospital Sofia Feldman. We also thank all the clinical staff at those hospitals who cared for the patients and all the undergraduate students who helped with data collection.

### 6.1.6 References

1. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 3 Aug 2024
2. Fürst T, Bazalová A, Fryčák T, Janošek J (2024) Does the healthy vaccinee bias rule them all? Association of COVID-19 vaccination status and all-cause mortality from an analysis of data from 2.2 million individual health records. *Int J Infect Dis* 142:106976
3. [No title]. [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document\\_files/Status\\_COVID\\_VAX\\_08August2023.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Status_COVID_VAX_08August2023.pdf). Accessed 3 Aug 2024
4. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W (2022) Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 114:252–260
5. Jiesisibieke ZL, Liu W-Y, Yang Y-P, Chien C-W, Tung T-H (2023) Effectiveness and Safety of COVID-19 Vaccinations: An Umbrella Meta-Analysis. *Int J Public Health* 68:1605526
6. Ikeokwu AE, Adeniran OF, Marwizi FM, Kolade-Ernest OJ, Solomon RO, Ogedengbe W, Onyemarin-Henry P, Okpo NC, Onyinye O (2023) A Meta-Analysis To Ascertain the Effectiveness of COVID-19 Vaccines on Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 Infection in North America. *Cureus* 15:e41053
7. Mohammed H, Pham-Tran DD, Yeoh ZYM, Wang B, McMillan M, Andraweera PH, Marshall HS (2023) A Systematic Review and Meta-Analysis on the Real-World Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Infection, Symptomatic and Severe COVID-19 Disease Caused by the Omicron Variant (B.1.1.529). *Vaccines (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020224>
8. Pratama NR, Wafa IA, Budi DS, Sutanto H, Asmarawati TP, Barlian Effendi G, Wungu CDK (2022) Effectiveness of COVID-19 Vaccines against SARS-CoV-2 Omicron Variant (B.1.1.529): A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Vaccines (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122180>
9. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, Abbott E, Blossom J, Rache B, Singer BH (2021) Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science* 372:821–826.
10. VacinometroCOVID19. [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS)

- [\\_Vacina\\_C19/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19.html](#). Accessed 3 Aug 2024
11. Coronavirus Brasil. <https://covid.saude.gov.br/>. Accessed 29 Apr 2024
  12. Lombardi A, Villa S, Colaneri M, et al (2024) Clinical characteristics and outcomes of vaccinated patients hospitalized with SARS-CoV-2 breakthrough infection: Multi-IPV, a multicentre study in Northern Italy. *J Infect Public Health* 17:467–473
  13. Balian S, Bailey B, Abboud S, et al (2023) Comparative admission rates and infection severity of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients. *J Investig Med* 71:329–338
  14. Paggi R, Barbiero A, Manciuilli T, et al (2023) Characteristics of COVID-19 vaccinated and unvaccinated patients admitted to Careggi University Hospital, Florence, Italy. *Intern Emerg Med* 18:821–830
  15. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, et al (2021) ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *Int J Infect Dis* 110:281–308
  16. Organization WH, Others (2020) Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. World Health Organization
  17. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC de HC, Sanchez MN, Santos LMP (2022) Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020-2022. *Rev Saude Publica* 56:105
  18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG (2009) Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42:377–381
  19. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al (2019) The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 95:103208
  20. Soriano Marcolino M, Minelli Figueira R, Pereira Afonso Dos Santos J, Silva Cardoso C, Luiz Ribeiro A, Alkmim MB (2016) The Experience of a Sustainable Large Scale Brazilian Telehealth Network. *Telemed J E Health* 22:899–908
  21. Bicalho MAC, Aliberti MJR, Delfino-Pereira P, et al (2024) Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with preexisting dementia: a large multicenter propensity-matched Brazilian cohort study. *BMC Geriatr* 24:25
  22. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, et al (2021) Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis* 107:300–310
  23. Breiman L (2001) Random Forests. *Mach Learn* 45:5–32
  24. Molnar C (2020) *Interpretable Machine Learning*. Lulu.com
  25. XGBoost. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
  26. Havers FP, Pham H, Taylor CA, et al (2022) COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med* 182:1071–1081
  27. Whittaker R, Bråthen Kristofferson A, Valcarcel Salamanca B, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, Wattle SV, Buanes EA (2022) Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect* 28:871–878
  28. Niu J, Samuels S, Sareli C, Mayer D, Visbal A, Sareli AE (2024) Clinical Features and Outcomes of Hospitalized Adult Patients With Breakthrough COVID-19 Infections: A Propensity-Score-Matched Observational Study. *Am J Epidemiol* 193:285–295

29. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, et al (2021) COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 9:1439–1449
30. Coronavírus. In: Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/coronavirus>. Accessed 8 Mar 2024
31. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al (2022) Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ* 376:e069761
32. Mercadé-Besora N, Li X, Kolde R, et al (2024) The role of COVID-19 vaccines in preventing post-COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications. *Heart*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323483>
33. Lee C-Y, Kuo H-W, Liu Y-L, Chuang J-H, Chou J-H (2024) Population-Based Evaluation of Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Infection, Severe Illness, and Death, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 30:478–489
34. Ng RWY, Sze RKH, Chong KC, et al (2023) Effectiveness of mRNA and inactivated COVID-19 vaccines: A test-negative study in an infection-naïve Hong Kong population. *J Infect* 87:136–143
35. McMenamin ME, Nealon J, Lin Y, Wong JY, Cheung JK, Lau EHY, Wu P, Leung GM, Cowling BJ (2022) Vaccine effectiveness of one, two, and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 22:1435–1443
36. Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, Fluss R, Novikov I, Yaari R, Ziv A, Freedman L, Huppert A (2022) Similarity of Protection Conferred by Previous SARS-CoV-2 Infection and by BNT162b2 Vaccine: A 3-Month Nationwide Experience From Israel. *Am J Epidemiol* 191:1420–1428
37. Delfino-Pereira P, Pires MC, Gomes VMR, et al (2023) Clinical characteristics and outcomes of hospital-manifested COVID-19 among Brazilians. *Int J Infect Dis* 130:31–37
38. Li C, Islam N, Gutierrez JP, Gutiérrez-Barreto SE, Castañeda Prado A, Moolenaar RL, Lacey B, Richter P (2023) Associations of diabetes, hypertension and obesity with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-012581>

### 6.1.7 Supplementary Information

**Table S1 – Hospital Characteristics: name, city (state), region, financing, and academic affiliation**

<b>Hospitals</b>	<b>City (State)</b>	<b>Brazilian region</b>	<b>Financing</b>	<b>Academic</b>
Hospital Mater Dei - Santo Agostinho	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Private	No
Hospital Mater Dei - Contorno	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Private	No
Hospital Mater Dei Betim-Contagem	Betim (MG)	Southeast	Private	No
Hospital Santo Antônio	Curvelo (MG)	Southeast	Mixed <sup>a</sup>	No
Hospital Eduardo de Menezes	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	No
Hospital Metropolitano Dr. Célio de Castro	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	No
Hospital Metropolitano Odilon Behrens	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	Academic
Hospital Risoleta Tolentino Neves	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	Academic
Hospital Santa Rosália	Teófilo Otoni (MG)	Southeast	Private	No
Hospital Santa Cruz	Santa Cruz do Sul (RS)	South	Philanthropic	Academic
Hospital São José de Deus	Divinópolis (MG)	South	Private	No
Hospital Semper	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Private	No
Hospital Universitário Canoas	Canoas (RS)	South	Public	Academic

Hospital Universitário de Santa Maria	Santa Maria (RS)	South	Public	Academic
Hospital Nossa Senhora da Conceição	Porto Alegre (RS)	South	Public	Academic
Hospital Julia Kubitschek	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	No
Hospital Cristo Redentor	Porto Alegre (RS)	South	Public	No
Hospital João XXIII	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	Academic
Hospital Mãe de Deus	Porto Alegre (RS)	South	Private	Academic
Hospital Regional do Oeste	Chapecó (SC)	South	Mixed	Academic
Hospital Das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	Botucatu (SP)	Southeast	Public	Academic
Hospital Universitário Ciências Médicas	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	Academic
Hospital Bruno Born	Lajeado (RS)	South	Mixed	Academic
Hospital Nossa Senhora de Lourdes	Nova Lima (MG)	Southeast	Public	No
Orizonti - Instituto de Saúde e Longevidade Ltda	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Private	Academic
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	Academic
Hospital Universitário Professor Edgar Santos	Salvador (BA)	Northeast	Public	Academic
Hospital Sofia Feldman	Belo Horizonte (MG)	Southeast	Public	Academic

---

<sup>a</sup>Mixed: Public and private.

**Table S2 – COVID-19 vaccine: unmatched and matched patients**

Characteristic	Unmatched <sup>a</sup>	Matched <sup>b</sup>
	Fully vaccinated (n=1225) <sup>c</sup>	Fully vaccinated (558) <sup>c</sup>
Coronavac	422 (70%)	258 (74%)
Astrazeneca	146 (24%)	77 (22%)
Pfizer	31 (5.2%)	14 (4.0%)
Other	2 (0.3%)	1 (0.3%)
Unknown	624 (51%)	208 (37%)
Vaccine Doses		
2	788 (64%)	433 (78%)
3	279 (23%)	71 (13%)
4	158 (13%)	54 (9.7%)

<sup>a</sup>Unmatched: original data

<sup>b</sup>Matched: propensity score included age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressant) and waves

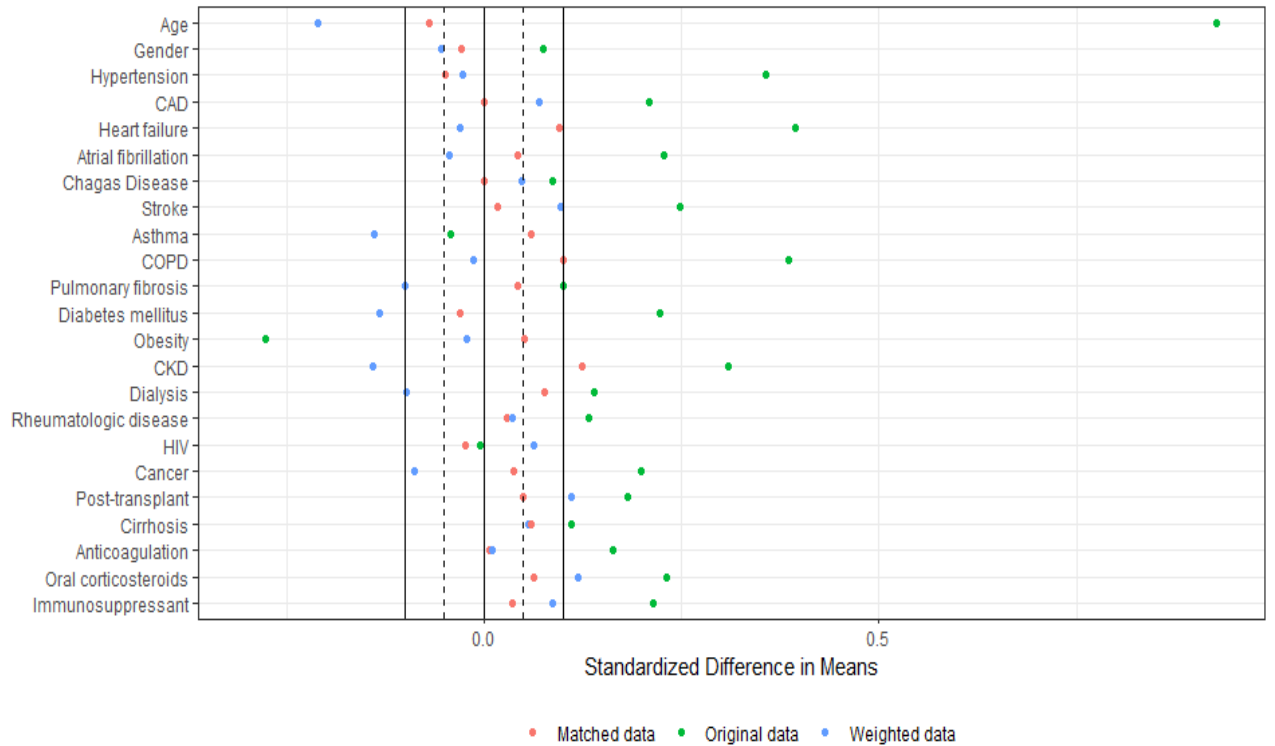
<sup>c</sup>Values are expressed as Median (interquartile range) or n (%);

**Table S3 – Outcomes during hospital stay: COVID-19 unmatched**

<b>Outcomes</b>	<b>Unvaccinated (n=1963)<sup>a</sup></b>	<b>Fully vaccinated (n=1225)<sup>a</sup></b>	<b>p-value</b>
Death	407 (20.7%)	266 (21.7%)	0.509
IMV	520 (26.5%)	238 (19.4%)	<0.001
Days on IMV	11.5 (7.0-17.0)	10.0 (5.0- 18.0)	0.172
NIMV	391 (19.9%)	139 (11.3%)	<0.001
Dialysis	194 (9.9%)	112 (9.1%)	0.490
Vasoactive drugs	480 (24.5%)	289 (23.6%)	0.581
Thromboembolic events	152 (7.7%)	35 (2.9%)	<0.001
Deep vein thrombosis	32 (1.6%)	6 (0.5%)	0.004
Pulmonary embolism	120 (6.1%)	28 (2.3%)	<0.001
Arterial thrombosis	2 (0.1%)	2 (0.2%)	0.641
Admitted to ICU	651 (33.2%)	406 (33.2%)	0.995
ICU length of stay	9.0 (5.0- 17.0)	8.0 (4.0- 15.0)	0.013
Hospital length of stay.	8.0 (5.0- 15.0)	8.0 (4.0- 15.0)	0.434

Values are expressed as Median (interquartile range) or n (%);

Abbreviations: IMV: invasive mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; ICU: intensive care unit.



**Figure S1 – The Love plot shows changes in absolute standardized mean differences of covariates before matching (green dots), after matching (red dots), and weighted (blue dots). The covariates between the two cohorts were well balanced after matching as assayed by the absolute standardized mean difference < 0.1.**

**Table S4 – Symptoms, exams at admission, and medications during hospital stay: COVID-19 matched<sup>a</sup> patients**

<b>Characteristics</b>	<b>Unvaccinated (n=558)<sup>b</sup></b>	<b>Fully vaccinated (n=558)<sup>b</sup></b>	<b>p-value</b>
<i>Symptoms</i>			
Fatigue	126 (22.6%)	133 (23.8%)	0.620
Ageusia	38 (6.8%)	43 (7.7%)	0.564
Anosmia	35 (6.3%)	48 (8.6%)	0.138
Arthralgia	5 (0.9%)	5 (0.9%)	>0.999
Headache	97 (17.4%)	98 (17.6%)	0.937
Rhinorrhea	60 (10.8%)	112 (20.1%)	<0.001
Diarrhea	83 (14.9%)	76 (13.6%)	0.549
Dyspnea	357 (64.0%)	355 (63.6%)	0.901
Odynophagia	55 (9.9%)	56 (10.0%)	0.920
Fever	247 (44.3%)	268 (48.0%)	0.207
Hemoptysis	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0.624
Hyporexia	98 (17.6%)	90 (16.1%)	0.522
Myalgia	159 (28.5%)	162 (29.0%)	0.843
Nausea/vomiting	69 (12.4%)	74 (13.3%)	0.654
Cough	355 (63.6%)	395 (70.8%)	0.011
Time of symptoms	8.0 (5.0, 10.0)	6.0 (4.0, 9.0)	<0.001
<i>Exams at admission</i>			
PaO <sub>2</sub>	71.3 (60.4, 90.0)	73.0 (63.0, 91.0)	0.151
SF ratio	342.9 (266.7, 438.1)	395.8 (309.4, 444.0)	<0.001
FiO <sub>2</sub>	0.3 (0.2, 0.4)	0.2 (0.2, 0.3)	<0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	285.7 (198.6, 360.6)	300.0 (233.5, 379.4)	0.021

*Medications during hospital stay*

Anticoagulation full dose	521 (93.4%)	503 (90.1%)	0.050
Thromboprophylaxis NFH	133 (23.8%)	157 (28.1%)	0.101
Thromboprophylaxis LMWH	363 (65.1%)	337 (60.4%)	0.107
Corticosteroids systemic	506 (90.7%)	483 (86.6%)	0.030
Antibiotics	368 (65.9%)	321 (57.5%)	0.004
Tocilizumab	10 (1.8%)	10 (1.8%)	>0.999

---

<sup>a</sup>Matched: hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressant) and waves  
Waves: second (November 15, 2020, to December 25, 2021); third (December 26, 2021, to May 21, 2022);

<sup>b</sup>Values are expressed as Median (interquartile range) or n (%);

Abbreviations: SF ratio, SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; NFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin

**Table S5 – Effects of vaccination on mortality: Original, matched, inverse probability weighting (IPW) and propensity score (PS) as a covariate. Crude and after covariate adjustment**

	Original		Matched		IPW		PS as covariate	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
<b>Crude model</b>								
Fully vaccinated	1.06 (0.89-1.26)	0.509	0.48 (0.36-0.63)	< 0.001	0.54 (0.48-0.61)	< 0.001	0.48 (0.38-0.62)	< 0.001
Propensity score							4.75 (3.35-6.75)	< 0.001
<b>Covariate adjustment</b>								
Fully vaccinated	0.51 (0.4-0.64)	< 0.001	0.42 (0.31-0.56)	< 0.001	0.49 (0.43-0.57)	< 0.001	0.44 (0.34-0.57)	< 0.001
Sex - woman	0.62 (0.51-0.74)	< 0.001	0.61 (0.45-0.83)	0.001	0.6 (0.53-0.69)	< 0.001	0.62 (0.51-0.74)	< 0.001
Age	1.06 (1.05-1.06)	< 0.001	1.05 (1.04-1.07)	< 0.001	1.05 (1.04-1.06)	< 0.001	1.05 (1.04-1.06)	< 0.001
Wave 3	0.73 (0.57-0.94)	0.014	0.74 (0.51-1.06)	0.106	0.78 (0.68-0.91)	0.001	0.52 (0.36-0.75)	< 0.001
Hypertension	0.87 (0.7-1.06)	0.172	0.82 (0.58-1.14)	0.236	0.88 (0.76-1.01)	0.066	0.84 (0.68-1.04)	0.109
Heart failure	1.04 (0.72-1.48)	0.848	0.77 (0.43-1.36)	0.374	0.2 (0.15-0.26)	< 0.001	0.97 (0.67-1.39)	0.871
Diabetes	1.3 (1.06-1.6)	0.011	1.44 (1.05-1.99)	0.024	1.12 (0.97-1.29)	0.124	1.3 (1.06-1.59)	0.012
Obesity	1.38 (1.09-1.75)	0.008	1.6 (1.05-2.4)	0.026	1.82 (1.53-2.15)	< 0.001	1.42 (1.12-1.8)	0.004
Chronic kidney disease	1.12 (0.72-1.7)	0.607	1.88 (1.04-3.4)	0.035	3.29 (2.58-4.19)	< 0.001	1.03 (0.66-1.58)	0.89
Atrial Fibrillation	0.83 (0.5-1.35)	0.458	0.82 (0.39-1.65)	0.594	0.43 (0.3-0.61)	< 0.001	0.79 (0.48-1.3)	0.366
Coronary artery disease	1.03 (0.71-1.47)	0.876	1.3 (0.77-2.19)	0.321	0.95 (0.73-1.23)	0.711	1.03 (0.71-1.47)	0.876
Stroke	1.01 (0.65-1.55)	0.961	1.33 (0.67-2.55)	0.398	1.55 (1.14-2.11)	0.005	0.94 (0.6-1.44)	0.786
Chagas disease	0.91 (0.19-3.31)	0.888	0.43 (0.02-2.92)	0.453	1.25 (0.32-3.92)	0.718	0.87 (0.18-3.18)	0.842
Asthma	0.87 (0.55-1.32)	0.519	0.55 (0.25-1.13)	0.121	0.95 (0.74-1.21)	0.688	0.86 (0.54-1.32)	0.501
COPD	1.42 (1.02-1.96)	0.036	1.3 (0.79-2.09)	0.291	1.08 (0.87-1.33)	0.501	1.33 (0.95-1.85)	0.092
Pulmonary fibrosis	0.67 (0.18-2.02)	0.506	0.93 (0.12-5.34)	0.942	0.37 (0.2-0.63)	0.001	0.63 (0.17-1.91)	0.448
Cirrhosis	5.07 (1.54-16.59)	0.007	6.12 (1.32-29.22)	0.019	3.88 (1.49-9.74)	0.004	4.83 (1.45-15.89)	0.009
HIV	1.28 (0.27-4.36)	0.72	0.92 (0.04-7.39)	0.946	0.91 (0.29-2.32)	0.853	1.25 (0.26-4.28)	0.75
Cancer	1.52 (1.01-2.24)	0.039	1.7 (0.95-3)	0.071	1.63 (1.31-2.04)	< 0.001	1.47 (0.98-2.17)	0.059
Post-transplant	4.04 (1.53-10.82)	0.005	3.07 (0.54-18.47)	0.206	5.49 (2.37-12.9)	< 0.001	3.97 (1.5-10.68)	0.006
Rheumatologic disease	1.62 (0.96-2.68)	0.067	2.16 (1.05-4.37)	0.032	1.86 (1.31-2.62)	< 0.001	1.56 (0.92-2.59)	0.093
Dialysis	1.43 (0.58-3.45)	0.433	0.83 (0.18-3.51)	0.801	0.1 (0.05-0.18)	< 0.001	1.45 (0.58-3.49)	0.417

Oral anticoagulation	1.38 (0.91-2.08)	0.126	1.38 (0.74-2.52)	0.297	2.57 (1.97-3.36)	< 0.001	1.39 (0.91-2.11)	0.117
Oral corticosteroids	1.88 (1.04-3.32)	0.033	2.02 (0.76-5.19)	0.148	2.53 (1.56-4.04)	< 0.001	1.74 (0.96-3.1)	0.063
Immunosuppressant	1 (0.45-2.09)	0.998	0.45 (0.09-1.61)	0.258	0.59 (0.31-1.05)	0.087	0.9 (0.4-1.89)	0.782
Propensity score							2.3 (1.22-4.36)	0.01

The variables included in the multivariable regression models (covariate adjustment) were age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressant).

Waves: second (November 15, 2020, to December 25, 2021); third (December 26, 2021, to May 21, 2022).

Abbreviations: IPW: inverse probability weighting; PS: propensity score; OR: odds ratio; CI: confidence intervals; CAD, Coronary artery disease; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CKD, Chronic kidney disease; HIV, human immunodeficiency virus.

**Table S6 – Effects of vaccination on invasive mechanical ventilation: Original, matched, inverse probability weighting (IPW) and propensity score (PS) as a covariate. Crude and after covariate adjustment**

	Original		Matched		IPW		PS as covariate	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Crude model								
Fully vaccinated	0.67 (0.56-0.8)	< 0.001	0.42 (0.32-0.56)	< 0.001	0.70 (0.62-0.79)	< 0.001	0.51 (0.39-0.64)	< 0.001
Propensity score							1.76 (1.25-2.47)	0.001
Covariate adjustment								
Fully vaccinated	0.54 (0.43-0.67)	< 0.001	0.4 (0.3-0.53)	< 0.001	0.65 (0.58-0.74)	< 0.001	0.48 (0.37-0.61)	< 0.001
Sex- woman	0.62 (0.52-0.74)	< 0.001	0.71 (0.53-0.95)	0.021	0.63 (0.56-0.71)	< 0.001	0.62 (0.52-0.74)	< 0.001
Age	1.02 (1.02-1.03)	< 0.001	1.01 (1.00-1.02)	0.028	1.01 (1-1.01)	0.001	1.02 (1.01-1.03)	< 0.001
Wave 3	0.66 (0.51-0.84)	0.001	0.54 (0.37-0.78)	0.001	0.66 (0.58-0.76)	< 0.001	0.49 (0.34-0.7)	< 0.001
Hypertension	0.97 (0.80-1.18)	0.779	0.86 (0.62-1.20)	0.377	1.04 (0.91-1.19)	0.587	0.95 (0.78-1.16)	0.635
Heart failure	1.28 (0.89-1.83)	0.180	0.84 (0.46-1.50)	0.571	0.32 (0.24-0.42)	< 0.001	1.21 (0.83-1.74)	0.317
Diabetes	1.33 (1.10-1.62)	0.004	1.42 (1.03-1.94)	0.030	1.12 (0.98-1.29)	0.103	1.33 (1.09-1.62)	0.004
Obesity	1.62 (1.31-1.99)	< 0.001	1.57 (1.07-2.31)	0.021	1.66 (1.43-1.93)	< 0.001	1.65 (1.34-2.04)	< 0.001
Chronic kidney disease	0.85 (0.53-1.32)	0.479	1.32 (0.71-2.4)	0.373	2.65 (2.08-3.38)	< 0.001	0.79 (0.49-1.23)	0.307
Atrial Fibrillation	0.67 (0.38-1.14)	0.149	0.92 (0.42-1.89)	0.819	0.39 (0.25-0.58)	< 0.001	0.64 (0.36-1.09)	0.113
Coronary artery disease	0.93 (0.64-1.33)	0.698	1.26 (0.73-2.13)	0.400	0.79 (0.59-1.04)	0.098	0.93 (0.64-1.33)	0.691
Stroke	0.59 (0.35-0.96)	0.040	0.64 (0.29-1.32)	0.251	1.03 (0.74-1.43)	0.842	0.55 (0.33-0.9)	0.021
Chagas disease	0.32 (0.02-1.73)	0.282	0.61 (0.03-4.25)	0.668	0.85 (0.15-3.02)	0.822	0.31 (0.02-1.65)	0.264
Asthma	1.07 (0.73-1.54)	0.706	0.76 (0.38-1.43)	0.411	1.61 (1.3-1.99)	< 0.001	1.07 (0.73-1.53)	0.723
COPD	1.31 (0.93-1.83)	0.111	1.58 (0.97-2.54)	0.063	1.77 (1.43-2.17)	< 0.001	1.24 (0.88-1.73)	0.212
Pulmonary fibrosis	0.36 (0.06-1.33)	0.187	0.41 (0.02-2.61)	0.424	0.09 (0.02-0.29)	0.001	0.35 (0.05-1.27)	0.167
Cirrhosis	1.31 (0.33-4.24)	0.672	1.13 (0.16-5.33)	0.883	0.64 (0.19-1.75)	0.421	1.22 (0.31-4)	0.758
HIV	1.62 (0.49-4.6)	0.386	0.64 (0.03-4.26)	0.696	0.65 (0.26-1.37)	0.292	1.59 (0.48-4.51)	0.410
Cancer	0.98 (0.63-1.47)	0.913	1.11 (0.6-1.98)	0.728	1.48 (1.18-1.85)	0.001	0.95 (0.61-1.43)	0.805
Post-transplant	5.71 (2.18-15.59)	< 0.001	5.76 (1.13-32.7)	0.038	7 (3.1-16.22)	< 0.001	5.65 (2.15-15.51)	0.001
Rheumatologic disease	1.84 (1.10-3.00)	0.017	3.29 (1.65-6.64)	0.001	2.48 (1.76-3.48)	< 0.001	1.78 (1.07-2.91)	0.024
Dialysis	1.81 (0.74-4.35)	0.189	1.32 (0.29-5.55)	0.707	0.19 (0.1-0.34)	< 0.001	1.83 (0.75-4.42)	0.179

Oral anticoagulation	1.13 (0.72-1.73)	0.582	0.86 (0.44-1.63)	0.66	0.97 (0.71-1.31)	0.868	1.14 (0.73-1.74)	0.560
Oral corticosteroids	1.85 (1.04-3.23)	0.034	1.84 (0.72-4.51)	0.19	2.42 (1.52-3.8)	< 0.001	1.73 (0.96-3.05)	0.061
Immunosuppressant	0.64 (0.27-1.38)	0.277	0.46 (0.11-1.54)	0.24	0.36 (0.18-0.66)	0.002	0.59 (0.25-1.27)	0.195
Propensity score							2.06 (1.1-3.85)	0.023

The variables included in the multivariable regression models (covariate adjustment) were age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressant).

Waves: second (November 15, 2020, to December 25, 2021); third (December 26, 2021, to May 21, 2022).

Abbreviations: IPW: inverse probability weighting; PS: propensity score; OR: odds ratio; CI: confidence intervals; CAD, Coronary artery disease; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CKD, Chronic kidney disease; HIV, human immunodeficiency virus.

**Table S7 – Accuracy of the XGBoost model**

Outcome	Accuracy
Thrombosis	93,73%
Dialysis	89,66%
NIMV	82,45%
Death	74,92%
IMV	74,61%
Vasoactive drugs	73,35%
Admitted to ICU	63,32%

Abbreviations: IMV: invasive mechanical ventilation.

NIMV: non-invasive mechanical ventilation.

ICU: intensive care unit.

## 7 RESPOSTAS ÀS CONSIDERAÇÕES DA BANCA

A banca examinadora levantou questionamentos não contemplados no artigo, publicado antes da defesa da dissertação. O primeiro diz respeito aos possíveis motivos da maior proporção de obesidade entre os pacientes não vacinados hospitalizados por covid-19 na amostra não pareada. Tal fenômeno também foi observado em outros estudos observacionais conduzidos em diferentes contextos geográficos e populacionais (122).

Entre as hipóteses que ajudam a elucidar essa aparente incongruência, destaca-se a maior hesitação vacinal observada em indivíduos com obesidade, quando comparados à população geral (123). Esse fator contribuiu para uma menor cobertura vacinal nesse subgrupo, apesar de sua inclusão nos grupos prioritários durante a campanha nacional de imunização.

Além disso, uma explicação de caráter epidemiológico e clínico, possivelmente a mais relevante, reside no fato de que indivíduos com obesidade não vacinados apresentam risco maior de desenvolver formas graves da covid-19, o que aumenta a probabilidade de hospitalização neste grupo. Por outro lado, indivíduos com obesidade que receberam a vacinação completa estiveram protegidos contra a progressão para quadros graves, o que pode ter reduzido sua representatividade na amostra de pacientes hospitalizados vacinados. Esse padrão de distribuição é consistente com o efeito protetor robusto da vacinação observado em diferentes estudos, inclusive no presente trabalho (124,125).

O segundo ponto levantado pela banca refere-se à opção metodológica de não considerar os pacientes imunizados com apenas uma dose da vacina Janssen® no grupo de totalmente vacinados. Reforçamos as justificativas no texto da dissertação. Importante destacar que essa decisão teve impacto estatístico mínimo, uma vez que o número de pacientes vacinados exclusivamente com a Janssen® no banco de dados foi pequeno, totalizando apenas 13 indivíduos, o que corresponde a menos de 1% da amostra de pacientes completamente vacinados.

Foi também objeto de questionamento da banca a análise dos desfechos clínicos dos pacientes que haviam recebido apenas uma dose de qualquer imunizante do esquema básico (exceto Janssen®). Para atender a essa demanda, foi realizada uma análise adicional, na qual foram comparados os desfechos dos pacientes não vacinados com aqueles que haviam recebido uma única dose. Utilizamos o método

de PEP e comparamos 413 pacientes em cada grupo, sendo os resultados apresentados na Tabela 1. Os indivíduos com uma dose apresentaram desfechos piores do que aqueles completamente vacinados, mas, ainda assim, significativamente melhores do que os observados no grupo de não vacinados, inclusive com menores taxas de mortalidade e internação em UTI. Esses achados reforçam o entendimento de que mesmo uma única dose oferece proteção parcial contra desfechos graves da covid-19, ainda que insuficiente quando comparada ao esquema vacinal completo, corroborando dados de estudos prévios que documentaram efeito protetor adicional a partir da segunda dose (99).

**Tabela 1- Desfechos durante internação hospitalar: comparação entre vacinados<sup>a</sup> com uma dose e não vacinados**

Desfechos	Não vacinado (n=413) <sup>b</sup>	Vacinado 1 dose (n=413) <sup>b</sup>	Valor de p
Óbito	120 (29.1%)	90 (21.8%)	0.017
VMI	142 (34.5%)	111(26.9%)	0.018
Dias em VMI	9.0 (6.0-15.8)	12.0 (8.0-16.0)	0.104
VMNI	86 (20.8%)	72 (17.4%)	0.216
Diálise	59 (14.3%)	42 (10.2%)	0.071
Droga vasoativa	132 (32.0%)	111 (21.1%)	0.109
Evento tromboembólico	30 (7.3%)	28 (6.8%)	0.785
TVP	10 (2.4%)	3 (0.7%)	0.050
EP	21 (5.1%)	22 (5.3%)	0.875
Trombose arterial	1 (0.2%)	1 (0.2%)	>0.999
Admissão em UTI	175 (42.6%)	142 (34.5%)	0.017
Tempo de UTI	9.0 (5.0-16.0)	10.0 (5.0- 17.0)	0.230
Tempo de internação hospitalar.	9.0 (5.0-17.0)	8.0 (5.0-16.0)	0.669

<sup>a</sup>Pareados: o escore de propensão incluiu idade, sexo, hospital de atendimento, comorbidades (hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, asma, DPOC, fibrose pulmonar, diabetes mellitus, obesidade [índice de massa corporal >30

kg/m<sup>2</sup>], doença renal crônica, diálise, doença reumatológica, HIV, câncer, pós-transplante e cirrose), medicamentos domiciliares (anticoagulação, corticosteroides orais e imunossupressores) e ondas da pandemia. Ondas: segunda (de 15 de novembro de 2020 a 25 de dezembro de 2021); terceira (de 26 de dezembro de 2021 a 21 de maio de 2022).

<sup>b</sup>Valores expressos em mediana (intervalo interquartilico) ou n (%)

Abreviações: VMI: ventilação mecânica invasiva; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; TVP: trombose venosa profunda; EP: embolia pulmonar; UTI: unidade de terapia intensiva

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo, cujos resultados foram publicados no artigo intitulado "Comprehensive statistical analysis reveals significant benefits of COVID-19 vaccination in hospitalized patients: propensity score, covariate adjustment, and feature importance by permutation", na revista BMC Infectious Diseases (Qualis CAPES A3, fator de impacto 3,4) é um exemplo bem-sucedido de colaboração interdisciplinar entre pesquisadores das áreas de Medicina, matemática e ciências da computação. Inserido em uma sessão especial da revista, dedicada à aplicação de métodos estatísticos avançados em doenças infecciosas, o estudo evidencia como o uso de abordagens inovadoras pode aprimorar a análise de dados clínicos. A colaboração entre profissionais da saúde, estatísticos e especialistas em machine learning foi essencial para aperfeiçoar os métodos tradicionais de análise, proporcionando uma avaliação mais detalhada da relação entre a vacinação contra a covid-19 e os desfechos clínicos em pacientes hospitalizados. Essa interface multidisciplinar fortaleceu a qualidade metodológica do trabalho e reforça a importância da cooperação entre diferentes áreas do conhecimento na pesquisa científica.

Outra relevância deste trabalho, reside na análise da vacinação em um cenário real, utilizando dados de uma coorte multicêntrica brasileira. Ao demonstrar que pacientes vacinados apresentam menor risco de evolução para formas graves da doença, o estudo corrobora evidências internacionais, mas com um diferencial importante: a representação da realidade de um país de renda média, onde desafios como desigualdade no acesso à saúde e variações na cobertura vacinal influenciam os desfechos clínicos. Esses achados ressaltam os benefícios da imunização mesmo em contextos de recursos limitados.

No Brasil, onde o Sistema Único de Saúde (SUS) enfrentou desafios sem precedentes durante a pandemia, os resultados deste estudo possuem implicações diretas para a prática clínica e a formulação de políticas públicas. A confirmação da efetividade das vacinas na redução da gravidade da covid-19 reforça a importância de manter campanhas de imunização contínuas e direcionadas, especialmente para grupos de risco, como idosos e pessoas com comorbidades. Além disso, os dados obtidos podem subsidiar estratégias para priorização de doses de reforço e

aprimoramento das campanhas de comunicação, visando ampliar a adesão vacinal em regiões com cobertura insuficiente.

Outro aspecto relevante deste estudo é sua contribuição para a vigilância epidemiológica e o monitoramento de variantes do SARS-CoV-2. A comprovação de que a vacinação continua eficaz contra desfechos graves, mesmo diante da circulação de variantes preocupantes, como a Ômicron, destaca a importância de manter sistemas de monitoramento e de atualização das vacinas.

Por fim, este estudo abre caminho para novas pesquisas que investiguem a relação de diferentes esquemas vacinais na proteção contra formas graves da covid-19. Além disso, futuras investigações podem explorar a efetividade das vacinas em populações específicas, como imunossuprimidos e pacientes com múltiplas comorbidades. A continuidade dessas pesquisas é fundamental para aprimorar a resposta do sistema de saúde brasileiro a futuras emergências sanitárias, assegurando que os avanços científicos e tecnológicos se traduzam em benefícios para toda a população.

## REFERÊNCIAS

1. Song JW, Zhang C, Fan X, Meng FP, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2.
2. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1293-302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
3. Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nat Commun.* 2022;13(1):5736. doi: 10.1038/s41467-022-33378-7.
4. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, Silva RT, Oliveira LM, Carvalho RLR, et al. ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *Int J Infect Dis.* 2021;110:281-308. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.049.
5. Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, Motta PP, Chagas VS, Kelles SMB, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):639. doi: 10.1186/s12879-022-07589-8.
6. de Moraes EV, Pires MC, Costa AAA, Nunes AGS, de Amorim CL, Manenti ERF, et al. Comprehensive statistical analysis reveals significant benefits of COVID-19 vaccination in hospitalized patients: propensity score, covariate adjustment, and feature importance by permutation. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1052. doi: 10.1186/s12879-024-09865-1.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
8. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. 2025 [citado em 2025 fev 10]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/COVID19/circulation>
9. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, et al. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science.* 2021;372(6544):821-6. doi: 10.1126/science.abh1558.
10. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus Brasil [Internet]. 2025 [citado em 2025 mar 17]. Disponível em: <https://COVID.saude.gov.br/>
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
13. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3.
14. 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;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
15. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac):

- interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021;398(10296):213-22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.
16. Ministério da Saúde (BR). Vacinômetro COVID-19 [Internet]. 2025 [citado em 28 fev 2025]. Disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html).
  17. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-23. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
  18. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252-60. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009.
  19. Lombardi A, Villa S, Colaneri M, Scaglione G, Bai F, Varisco B, et al. Clinical characteristics and outcomes of vaccinated patients hospitalised with SARS-CoV-2 breakthrough infection: Multi-IPV, a multicentre study in Northern Italy. *J Infect Public Health*. 2024;17(3):467-73. doi: 10.1016/j.jiph.2023.12.026.
  20. Balian S, Bailey B, Abboud S, Kim Y, Humphries D, Kambali S, et al. Comparative admission rates and infection severity of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients. *J Investig Med*. 2023;71(4):329-38. doi: 10.1177/10815589221149191.
  21. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 2025 fev 10]. Disponível em: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020?utm_source=chatgpt.com)
  22. Stout RL, Rigatti SJ. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in the US Adult Asymptomatic Population as of September 30, 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e211552. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1552.
  23. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130.
  24. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [Internet]. 2023 [citado em 2025 fev 10]. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(COVID-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(COVID-19)-pandemic)
  25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  26. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
  27. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: Theoretical considerations and available evidence. *JAMA*. 2020;324(5):441. doi: 10.1001/jama.2020.12458.

28. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2021;397(10285):1603-5. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01008-4.
29. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
30. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*. 2021;373(6551):eabi5273. doi: 10.1126/science.abi5273.
31. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35057.
32. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-7. doi: 10.7326/M20-3012.
33. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
34. Ministério da Saúde (BR). Saúde de A a Z: C - Covid-19 [Internet]. 2025. [citado em 2025 mar 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19>
35. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
36. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
37. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
38. Espinosa OA, Zanetti ADS, Antunes EF, Longhi FG, Matos TA, Battaglini PF. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e43. doi: 10.1590/S1678-9946202062043.
39. Galvão MHR, Roncalli AG. Factors associated with increased risk of death from COVID-19: a survival analysis based on confirmed cases. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;23:e200106. doi: 10.1590/1980-549720200106.
40. Barbosa IR, Galvão MHR, Souza TA, Gomes SM, Medeiros AA, Lima KC. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2020;23(1):e200171. doi: 10.1590/1981-22562020023.200171.
41. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J 'an, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):814-21. doi: 10.1007/s11239-020-02235-z.
44. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182-96. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
45. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70. doi: 10.1101/2020.04.15.20067157.
46. Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2022;38(3):473-89. doi: 10.1016/j.ccc.2022.01.002.
47. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):389. doi: 10.1186/s13054-020-03022-1.
48. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-30. doi: 10.1002/acn3.51210.
49. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239-50. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
50. Mehta D, Kelkar R, Patel N, Trivedi PD, Dawoodi S, Patel D, et al. Gastrointestinal Manifestations and Outcomes of COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e47028. doi: 10.7759/cureus.47028.
51. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care*. 2020;24(1):421. doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.
52. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
53. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. 2020 [citado em 2025 fev 11]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
54. Hohl CM, Hau JP, Vaillancourt S, Grant J, Brooks SC, Morrison LJ, et al. Sensitivity and Diagnostic Yield of the First SARS-CoV-2 Nucleic Acid Amplification Test Performed for Patients Presenting to the Hospital. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2236288. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36288.
55. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based

- SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):262-7. doi: 10.7326/M20-1495.
56. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. 2021 [citado em 2025 fev 11]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
  57. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance [Internet]. 2020 [citado em 2025 fev 11]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
  58. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. 2022 [citado em 2025 fev 11]. Disponível em: [https://archive.cdc.gov/www\\_cdc\\_gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing/antibody-tests-guidelines.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing/antibody-tests-guidelines.html)
  59. Fox T, Geppert J, Dinnes J, Scandrett K, Bigio J, Sulis G, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;11(11):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.pub2.
  60. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021;11(1):e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640.
  61. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-47. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
  62. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
  63. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021;107:300-10. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.
  64. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1018-26. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30285-0.
  65. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
  66. Beegle K, Demombynes G, de Walque D, Gubbins P, Veillard J. COVID-19 increased existing gender mortality gaps in high-income more than middle-income countries. *Int J Infect Dis.* 2024;148:107167. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107167.
  67. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2021;11(10):e052777. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777.
  68. Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from

- the observational population-based INFORM study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;35:100747. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100747.
69. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV.* 2021;8(1):e24-32. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2.
  70. Sales TLS, Souza-Silva MVR, Delfino-Pereira P, Neves JVB, Sacioto MF, Assis VCM de, et al. COVID-19 outcomes in people living with HIV: Peering through the waves. *Clinics (Sao Paulo).* 2023;78:100223. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100223.
  71. Delfino-Pereira P, Ventura V das GJ, Pires MC, Ponce D, do Carmo GAL, do Carmo LP de F, et al. Clinical characteristics and outcomes in COVID-19 in kidney transplant recipients: a propensity score matched cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1350657. doi: 10.3389/fmed.2024.1350657.
  72. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2025 [citado em 2025 fev 17]. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
  73. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):35-42. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
  74. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2022;399(10332):1303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
  75. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, et al. Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Influenza Virus on Human Skin: Importance of Hand Hygiene in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4329-35. doi: 10.1093/cid/ciaa1517.
  76. World Health Organization. WHO recommendations on mask use by health workers, in light of the Omicron variant of concern: WHO interim guidelines, 22 December 2021 [Internet]. 2021 [citado em 2025 fev 11]. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC\\_Masks-Health\\_Workers-Omicron\\_variant-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-Health_Workers-Omicron_variant-2021.1)
  77. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-87. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
  78. Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B, et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. *BMJ.* 2020;370:m2743. doi: 10.1136/bmj.m2743.
  79. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, Bell K, Bolliger I, Chong T, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2020;584(7820):262-7. doi: 10.1038/s41586-020-2404-8.
  80. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking COVID-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment. *N Engl J Med.* 2020;383(22):e120. doi: 10.1056/NEJMp2025631.

81. Centers for Disease Control and Prevention. Isolation and Precautions for People with COVID-19 [Internet]. 2023 [citado em 2025 fev 11]. Disponível em: [https://archive.cdc.gov/www\\_cdc\\_gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/isolation.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/isolation.html)
82. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
83. COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. 2022 [citado em 2025 fev 17]. Disponível em: <https://COVID19.trackvaccines.org/>
84. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020;368(6494):945-6. doi: 10.1126/science.abb8923.
85. Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):146. doi: 10.1038/s41392-022-00996-y.
86. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
87. 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;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
88. 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;384(23):2187-201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544.
89. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021;385(10):875-84. doi: 10.1056/NEJMoa2107715.
90. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1899-909. doi: 10.1056/NEJMoa2103055.
91. Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, Groff D, Sun A, Ba DM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):439. doi: 10.1186/s12879-022-07418-y.
92. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532-46. doi: 10.1056/NEJMoa2119451.
93. 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;399(10328):924-44. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0.
94. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477. doi: 10.1002/14651858.CD015477.
95. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a

- gamma variant associated epidemic of COVID-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;374:n2015. doi: 10.1136/bmj.n2015.
96. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585-94. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
  97. 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):654-6. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1.
  98. Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(41):2100920. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920.
  99. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):139-45. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e3.
  100. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med*. 2021;385(8):759-60. doi: 10.1056/NEJMc2107717.
  101. World Health Organization. WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines [Internet]. 2023 [citado em 2025 mar 11]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2023.1>
  102. Bernardeau-Serra L, Nguyen-Huynh A, Sponagel L, Sernizon Guimarães N, Teixeira de Aguiar RA, Soriano Marcolino M. The COVID-19 Vaccination Strategy in Brazil-A Case Study. *Epidemiologia (Basel)*. 2021;2(3):338-59. doi: 10.3390/epidemiologia2030026.
  103. Brasil, Congresso Nacional, Comissão Parlamentar de Inquérito criada para apurar as ações e omissões do Governo Federal no enfrentamento da Pandemia da COVID-19 no Brasil. Comissão Parlamentar de Inquérito da pandemia: relatório final [Internet]. Brasília, DF: Senado Federal; 2021 [citado em 2025 abr 1]. Disponível em: <https://www2.senado.gov.br/bdsf/handle/id/607974>
  104. Domingues CMAS. Challenges for implementation of the COVID-19 vaccination campaign in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):e00344620. doi: 10.1590/0102-311X00344620.
  105. Souto EP, Kabad J. Hesitação vacinal e os desafios para enfrentamento da pandemia de COVID-19 em idosos no Brasil. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2021;23(5):e210032. doi: 10.1590/1981-22562020023.210032.
  106. Hitchings MDT, Ranzani OT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, et al. Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. *Nat Commun*. 2021;12(1):6220. doi: 10.1038/s41467-021-26459-6.
  107. Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Am*. 2021;1:100025. doi: 10.1016/j.lana.2021.100025.

108. Santos CVBD, Valiati NCM, Noronha TG de, Porto VBG, Pacheco AG, Freitas LP, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines against severe cases and deaths in Brazil from 2021 to 2022: a registry-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;20:100465. doi: 10.1016/j.lana.2023.100465.
109. Goldblatt D. SARS-CoV-2: from herd immunity to hybrid immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(6):333-4. doi: 10.1038/s41577-022-00725-0.
110. Pennisi F, Genovese C, Gianfredi V. Lessons from the COVID-19 pandemic: Promoting vaccination and public health resilience, a narrative review. *Vaccines (Basel).* 2024;12(8):891. doi: 10.3390/vaccines12080891.
111. Delfino-Pereira P, Pires MC, Gomes VMR, Nogueira MCA, Lima MCPB, Schwarzbald AV, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospital-manifested COVID-19 among Brazilians. *Int J Infect Dis.* 2023;130:31-7. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.012.
112. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):181-92. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
113. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):200. doi: 10.1186/s12916-022-02397-y.
114. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
115. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208.
116. Marcolino MS, Figueira RM, Santos JPA, Cardoso CS, ALR, Alkmim MB. The Experience of a Sustainable Large Scale Brazilian Telehealth Network. *Telemed J E Health.* 2016;22(11):899-908. doi: 10.1089/tmj.2015.0234.
117. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC de HC, Sanchez MN, Santos LMP. COVID-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020-2022. *Rev Saude Publica.* 2022;56:105. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056004907.
118. Inacio MCS, Chen Y, Paxton EW, Namba RS, Kurtz SM, Cafri G. Statistics in Brief: An Introduction to the Use of Propensity Scores. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(8):2722-6. doi: 10.1007/s11999-015-4239-4.
119. Borah BJ, Moriarty JP, Crown WH, Doshi JA. Applications of propensity score methods in observational comparative effectiveness and safety research: where have we come and where should we go? *J Comp Eff Res.* 2014;3(1):63-78. doi: 10.2217/ce.13.89.
120. Patino CM, Ferreira JC. Propensity scores: a tool to help quantify treatment effects in observational studies. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):86. doi: 10.1590/S1806-37562017000000099.
121. Shickel B, Tighe PJ, Bihorac A, Rashidi P. Deep EHR: A Survey of Recent Advances in Deep Learning Techniques for Electronic Health Record (EHR) Analysis. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2018;22(5):1589-604. doi: 10.1109/JBHI.2017.2767063.

122. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Aug;10(8):571–80.
123. Kizilkaya MC, Kilic SS, Oncel D, Mamidanna S, Daliparty V, Yilmaz S, et al. Barriers to Coronavirus Disease 19 vaccination in patients with obesity. *Am J Surg.* 2023 Feb;225(2):357–61.
124. Butsch WS, Hajduk A, Cardel MI, Donahoo WT, Kyle TK, Stanford FC, et al. COVID-19 vaccines are effective in people with obesity: A position statement from The Obesity Society. *Obesity (Silver Spring).* 2021 Oct;29(10):1575–9.
125. Silva Ramírez B, Peñuelas Urquides K, Escobedo Guajardo BL, Mata Tijerina VL, Cruz Luna JE, Corrales Pérez R, et al. Assessment of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against SARS-CoV-2 Infection, Hospitalization and Death in Mexican Patients with Metabolic Syndrome from Northeast Mexico: A Multicenter Study. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2025 Feb 27;13(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines13030244>

**ANEXO A – Protocolo de estudo**

**Título: Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19) – 2ª fase**

**Versão: 2.2**

**Data: 06 de setembro de 2021**

**Centro Coordenador: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)**

**Coordenadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino**

**Apoio científico: INCT/Cnpq 465518/2014-1/ Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS)/Universidade Federal do Rio Grande do Sul(UFRGS)**

## 1. Introdução/Antecedentes científicos

A COVID é uma doença infecciosa emergente causada pelo novo coronavírus, SARS- Cov-2. Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan na China se deparou com o surto de uma pneumonia de etiologia a esclarecer com o isolamento desse novo coronavírus em sete de janeiro de 2020.<sup>1</sup> Devido à alta infectividade e rápida disseminação mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou situação de pandemia em março de 2020.

O espectro clínico da doença é variável, podendo abranger infecções assintomáticas, infecções leves de via aérea superior e pneumonias virais com insuficiência respiratória aguda e óbito. Um grande número de pacientes com pneumonia viral requer internação prolongada, impactando na capacidade de fornecimento de atenção à saúde para a população.

Apesar do esforço das organizações de saúde em conter a doença, diversos países já se deparam com uma crise no sistema de saúde. Para atenuar esse impacto e possibilitar o fornecimento de cuidado adequado é necessária a realização de diagnóstico e prognóstico eficiente. Nesse contexto, modelos que estimem o risco de infecção e de pior prognóstico podem auxiliar as equipes de saúde no fornecimento de recursos adequados aos pacientes.

Na primeira etapa do estudo, objetivou-se estruturar um registro multicêntrico hospitalar no cenário brasileiro, de pacientes diagnosticados com COVID-19 a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem.

Ainda não é possível prever quando a pandemia irá acabar, estimativas recentes são que ela possa persistir por mais dois anos, dependendo da região, do acesso a vacinas e a resposta das novas variantes do vírus SARS-Cov-2 às vacinas existentes. Além disso, observa-se um aumento da mortalidade dos casos de pacientes internados, mais estudos são necessários para investigar se houve mudança na mortalidade, ajustado para variáveis que impactam no risco de morte.

Ademais, estudos internacionais conduzidos com indivíduos infectados com a COVID- 19 apontam para uma persistência dos sintomas para além do período agudo, a chamada forma pós aguda da COVID-19, ou COVID-19 longa. Os sintomas podem comprometer a qualidade de vida dos indivíduos e gerar procuras repetidas dos serviços de saúde ambulatoriais e hospitalares. Estudos internacionais reportam prevalência variável de sintomas, que incluem cefaleia, tosse, fadiga, alterações do olfato e paladar (não apenas ageusia e anosmia, mas também disgeusia e

disnosmia), dificuldade de concentração, alterações de humor e memória, distúrbios do sono e dispnéia, que pode ser limitante. Uma melhor compreensão do acometimento e da duração dos sintomas nos pacientes com COVID-19 na população brasileira, e a avaliação da relação entre a incidência dos sintomas e variáveis hospitalares, pode auxiliar no tratamento e na elucidação dessa nova doença.

Para esta proposta, os objetivos estão relacionados à nova fase da pandemia, e envolvem avaliação de complicações e mortalidade em pacientes internados em hospitais participantes, avaliação das manifestações pós-agudas da COVID-19. Ademais, espera-se manter as diferentes análises em andamento, incluindo a avaliação de custos.

## **2. Relevância e justificativa**

A COVID-19 ainda é uma doença de grande morbidade e mortalidade no país. Existem diferentes lacunas relacionadas ao manejo de pacientes com COVID-19, principalmente com relação a dados nacionais, em que fatores como desigualdade social, presença de dengue e doença de Chagas existentes no país não são observados nos países que produzem as melhores evidências.

A rede de colaboração de hospitais formada já se mostrou como uma rede sólida de pesquisas e produção de evidências, que podem ser muito úteis a profissionais de saúde e gestores.

Ainda existem diferentes lacunas em diferentes aspectos da COVID-19, e a coorte formada é capaz de auxiliar em diversas dessas lacunas, o que trará informações relevantes à prática clínica.

Há uma aparente maior mortalidade em pacientes mais jovens, com o avanço da vacinação, iniciada em pacientes idosos, mas não há informações nacionais acerca da variação da letalidade nesta população, com o surgimento das novas variantes do vírus SARS-CoV-2. O presente projeto poderá trazer importantes informações neste sentido, além de comparar o perfil de mortalidade do primeiro ano da pandemia com períodos subsequentes.

A avaliação da incidência de manifestações de COVID-19 longo e o desenvolvimento de escore prognóstico capaz de prever a ocorrência dessas manifestações teria grande relevância clínica. Não existem dados nacionais específicos quanto à incidência e, até o momento, não existem escores preditores dessas complicações.

Espera-se avaliar também os efeitos das diferentes terapias no manejo dessas complicações. Até o momento, há escassez de dados, mesmo de estudos randomizados, sobre o efeito de diferentes intervenções, e o impacto dessas manifestações na qualidade de vida do indivíduo tem se mostrado muito importante. Dessa forma, esse projeto, aproveitando a experiência adquirida dos pesquisadores na fase anterior, e a parceria com a RTMG, será de grande importância para o enfrentamento da nova fase da pandemia.

### **3. Objetivos**

#### **3.1- Objetivo geral**

Comparar mortalidade hospitalar ajustada de pacientes com COVID-19 no ano de 2020 com anos subsequentes; avaliar custos relacionados ao tratamento hospitalar da COVID-19; avaliar incidência de sintomas da forma pós-aguda da COVID-19, e desenvolver um escore preditivo de variáveis hospitalares com ocorrência dos sintomas da forma pós-aguda.

#### **• 3.2- Objetivos específicos**

- Determinar o perfil clínico, laboratorial e radiológico de pacientes confirmados com COVID-19 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil;
- Derivar e validar escores prognósticos para doença grave e mortalidade em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem;
  - Dentro deste objetivo específico, avaliar o desempenho do escore ABC2SPH, desenvolvido na primeira fase do estudo, aplicado no momento da admissão em unidade de terapia intensiva, avaliar sua acurácia em prever mortalidade e, se necessário, desenvolver um novo escore.
- Estimar incidência de complicações da doença, incluindo mortalidade, síndrome de disfunção respiratória do adulto, eventos tromboembólicos e hemorrágicos e complicações cardiovasculares;
- Avaliar o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e terapia substitutiva renal;

- Avaliar o impacto do uso de intervenções direcionadas à doença, tais como uso de circulação por membrana extracorpórea (ECMO), tocilizumabe, antivirais, cloroquina e hidroxiclороquina, nos diferentes desfechos;
- Desenvolver uma base de dados padronizada de pacientes atendidos em hospitais brasileiros, de modo a permitir meta-análises futuras com outras coortes nacionais e internacionais.

## **4. Material e métodos**

### **4.1 Delineamento do estudo**

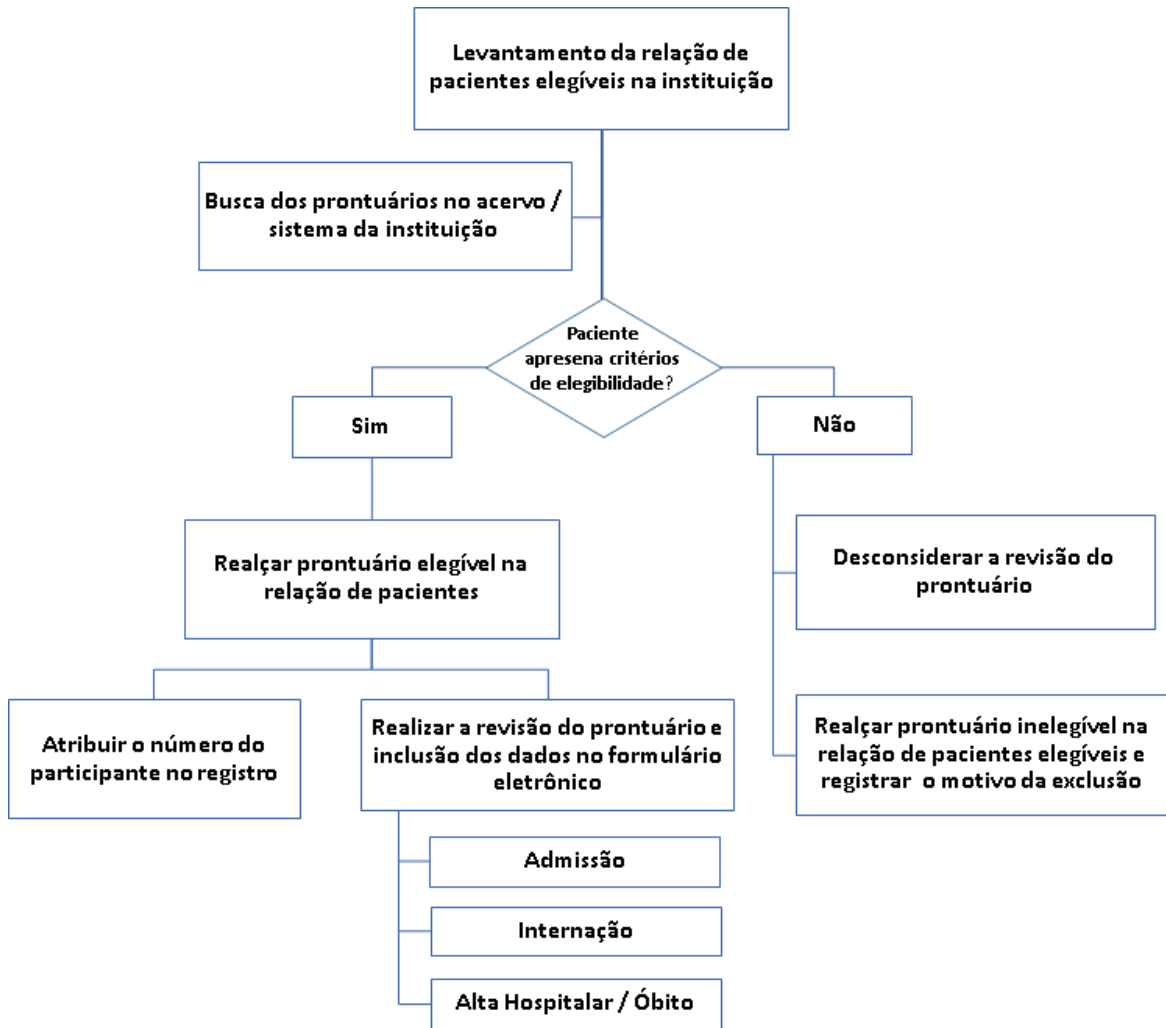
Estudo observacional, retrospectivo e prospectivo, multicêntrico a partir de uma coorte de registros de pacientes com COVID-19 de instituições hospitalares brasileiras.

### **4.2 Elegibilidade**

Para a segunda etapa do estudo, serão incluídos apenas registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiveram diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável ou teste rápido (antígeno ou teste sorológico com IgM detectável no contexto de sintomas), no período de 01 de março a 31 de dezembro de 2022.

### **4.3 Coleta dos dados dos registros hospitalares e variáveis**

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(Figura 1). Além disso, nesta nova fase do projeto haverá coleta de dados pós-alta hospitalar, em 4 momentos: à alta, após 2 meses, 4 e 6 meses.



**Figura 1.** Fluxograma de coleta de dados hospitalares, em prontuário.

Os dados serão inseridos conforme protocolo de coleta padronizado (APÊNDICE I) em plataforma eletrônica online (REDCap®). As seguintes variáveis serão coletadas:

- **ADMISSÃO HOSPITALAR – Avaliação 1**
- Identificação e características demográficas: número de identificação; iniciais do nome; número do prontuário; exame de confirmação do diagnóstico; idade (data de nascimento); sexo ao nascimento; gestação; transferência de outro serviço; município de residência.
- Vacinação para Covid-19: recebimento da vacina; tipo da vacina; número de doses; data da última dose.
- História clínica progressa: hipertensão arterial; DAC; IC; fibrilação/flutter atrial; acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico; tromboembolismo

venoso prévio; doença de Chagas; outra doença cardiovascular ou cerebrovascular; asma; DPOC; fibrose pulmonar; tuberculose ativa; tuberculose tratada no passado; diabetes mellitus; obesidade; cirrose; demência; doença psiquiátrica; DRC; doença reumatológica / do tecido conjuntivo; doença tireoidiana; infecção pelo HIV; neoplasia maligna; pós-parto <6 semanas; transplante prévio; outra condição de saúde relevante; uso de drogas ilícitas; etilismo; tabagismo.

- Medicamentos de uso contínuo prévios à hospitalização: anticoagulante oral; corticoide inalatório ou oral; imunossupressor.
- Funcionalidade antes do diagnóstico de Covid-19: robusto; vulnerável ou fragilidade leve; moderadamente frágil; gravemente ou muito gravemente frágil; doente terminal.
- Características clínicas à apresentação (admissão): motivo da admissão; data de início do primeiro sintoma; manifestações clínicas (adinamia; ageusia; anosmia; artralgia; cefaléia; coriza; diarreia; dispneia; dor de garganta; febre - mesmo que referida; hemoptise; hiporexia; manifestação neurológica; mialgia; náusea / vômito; tosse; assintomático; outras); escala de coma de Glasgow; estado / nível de consciência; pressão arterial; uso de aminas vasoativas; frequência cardíaca; frequência respiratória; temperatura; saturação de oxigênio; uso de oxigênio suplementar; ventilação mecânica invasiva.
- Exames complementares à admissão (primeiros exames registrados, até no máximo 24 horas da admissão): exames laboratoriais (hemograma; bilirrubina total; creatinina; uréia; D-dímero; ferritina; lactato; proteína-C reativa; sódio; coagulograma; enzimas hepáticas; gasometria).

- **PERÍODO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR – Avaliação 2**

- Para hospitais participantes da análise que avaliam o desempenho do escore ABC2SPH à admissão em unidade de terapia intensiva (UTI):

o Avaliação clínica à admissão na UTI: data de admissão na UTI; escore SOFA; escore SAPS-3; intubação em sedação contínua durante admissão na UTI; pressão arterial; uso de aminas vasoativas e dose; frequência cardíaca; frequência respiratória; temperatura; saturação de oxigênio; uso de oxigênio suplementar;

ventilação mecânica invasiva; uso de medicamentos prévios à admissão na UTI (dexametasona; budesonida; outro corticóide oral ou inalatório; anticoagulante em dose profilática ou terapêutica; tocilizumabe; outro medicamento para o manejo da Covid-19); data de alta da UTI.

- Exames complementares à admissão na UTI (primeiros exames registrados durante a admissão na UTI): (hemograma; bilirrubina total; creatinina; uréia; D-dímero; ferritina; lactato; proteína-C reativa; sódio; troponina; coagulograma; enzimas hepáticas; gasometria).
  - Terapias utilizadas durante todo o período da internação (desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito): antibiótico; anticoagulante; antifúngico; bloqueador neuromuscular; corticoide inalatório, oral ou venoso; imunoglobulina; plasma convalescente; remdesivir; sarilumabe; tocilizumabe; outros medicamentos que possam ser aprovados para o tratamento da Covid-19.
  - Cuidados suportivos: uso de aminas vasoativas; oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); fisioterapia respiratória; fisioterapia motora; posição prona espontânea (não intubado); posição prona enquanto intubado; ressuscitação volêmica; ventilação mecânica não invasiva.
  - Cuidados paliativos: indicação de cuidados paliativos estabelecida à admissão hospitalar.
- 
- **ALTA HOSPITALAR OU ÓBITO – Avaliação 3**
  - Dados gerais: data da alta / óbito / transferência; informações sobre transferência para outra instituição.
  - Intercorrências durante internação: arritmia; bronquiolite obliterante com pneumonia (TC de tórax); choque séptico; IC aguda (nova ou crônica descompensada); infecção nosocomial; infarto agudo do miocárdio; injúria renal aguda; miocardite; pericardite; hemorragia; síndrome de angústia respiratória do adulto; trombose vascular; necessidade de terapia renal substitutiva; necessidade de ventilação mecânica invasiva; necessidade de traqueostomia; falência de extubação; parada cardiorrespiratória; outras intercorrências; óbito.

#### 4.4 Avaliação de sintomas de COVID-19 longo

Será desenvolvido questionário específico para verificar a ocorrência de sintomas em pacientes internados nos hospitais participantes, incluindo cefaleia, tosse, fadiga, alterações do olfato e paladar (ageusia, anosmia, disgeusia e disnosmia), dificuldade de concentração, alterações de humor (depressão, ansiedade, uso abusivo/nocivo de álcool, estresse pós-traumático), memória e outras alterações neurológicas, distúrbios do sono, fadiga e dispneia.

Esta análise conta com a coordenação conjunta com a Dra Luciane Kopittke, do Grupo Hospitalar Conceição, coordenadora do estudo “Avaliação prospectiva de manifestações neurológicas, saúde mental e qualidade de vida em uma coorte de pacientes após internação por COVID-19”, em andamento na referida unidade hospitalar. A equipe local poderá apoiar a equipe de hospitais que necessitarem, para assumir o acompanhamento dos pacientes após a alta.

##### 4.4.1 Período de Recrutamento e Seguimento

Os sujeitos de pesquisa serão recrutados para participação por meio de contato telefônico. Estes serão convidados entre 24 horas a 7 dias pós-alta. Após a aceitação de participação no estudo, serão seguidos por 06 meses, por meio de aplicativo para telefone (Android/ IOS) ou formulário no Google Forms ou entrevista telefônica, a depender do letramento e nível de entendimento, com instrumentos estruturados em 0, 2, 4 e 6 meses.

Serão excluídos em caso de impossibilidade de contato com o paciente nos primeiros 7 dias após a alta do hospital; inexistência de contato telefônico; recusa ou retirada de consentimento para participação no estudo.

#### 4.5 Desfechos

Serão avaliados os desfechos hospitalares, definidos a seguir.

- **Desfechos primários**

1. **Doença grave:** definida como necessidade de ventilação mecânica invasiva, choque (presença de pressão arterial média menor que 65 mmHg e/ou sinais de hipoperfusão tecidual, como enchimento capilar maior que 3 segundos, oligúria e alteração do sensório) com necessidade de manejo com droga

vasoativa (norepinefrina, epinefrina, dopamina, dobutamina ou vasopressina) e/ou disfunção orgânica (disfunção pulmonar avaliada pela relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, plaquetopenia, disfunção renal, disfunção hepática com bilirrubinemia e/ou alargamento do RNI/PTT superior a duas vezes o valor de referência, alteração do nível de consciência)

2. **Mortalidade:** definida como morte por todas as causas.

- **Desfechos secundários:**

1. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em prontuário, mediante gasometria arterial com relação  $pO_2/FiO_2 < 200$  em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar

2. **Complicações cardiovasculares:** diagnóstico registrado em prontuário de:

- Miocardite,
- Insuficiência cardíaca aguda (nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida),
- Infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo,
- Alterações eletrocardiográficas: ocorrência de alterações eletrocardiográficas durante o período de internação, não presentes no eletrocardiograma de admissão: alterações primárias da repolarização, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de 1° grau, 2° grau ou total, hemibloqueio anterior esquerdo, ondas Q patológicas, sinais de sobrecarga ventricular esquerda com alteração ST-T, taquiarritmias supraventriculares, fibrilação ou flutter atrial, ritmo atrial multifocal, taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica.
- Alterações em ecocardiograma: ocorrência de alterações descritas no prontuário ou no laudo de ecocardiograma, não presentes no ecocardiograma de admissão, incluindo presença de redução em fração de ejeção e/ou alteração da contratilidade.

3. **Complicações hemorrágicas**

- **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitoneal, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de  $>2$  g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de  $>2$  unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.
  - **Hemorragia não grave clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requerem intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.
4. **Evento tromboembólico:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).
  5. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminas e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.
  6. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou escore proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis*  $\geq 5$ , que será calculado automaticamente a partir das informações preenchidas no formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-dímero, coagulograma e fibrinogênio.
  7. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.
  8. **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica
  9. **Necessidade de terapia intensiva:** registro em prontuário da admissão em unidade de terapia intensiva.

10. **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (excluíse, portanto, dialíticos prévios).
11. **Complicações gestacionais:**
- **Aborto:** é a perda gestacional ocorrida antes de 20 semanas de gravidez. Na ausência da idade gestacional: peso de nascimento <500g.
  - **Gravidez ectópica:** é a gestação cuja implantação do embrião ocorre fora da cavidade uterina (tubas, colo, abdome).
  - **Hemorragia no parto ou puerpério:** excesso na perda de sangue por sangramento uterino associado com o parto ou nascimento da criança, em quantidade maior que 500 ml ou que afeta adversamente a fisiologia materna (pressão arterial e hematócrito).
  - **Histerectomia:** excisão total do útero, ou do corpo do útero preservando o colo.
  - **Pré-eclâmpsia:** Registro em prontuário de pré-eclâmpsia. Definida como afecção da mulher grávida com pressão sanguínea sistólica > 140 mm Hg e diastólica > 90 mm Hg, registrada em pelo menos dois momentos com 6 h de intervalo entre as medidas, após 20 semanas de gestação. Proteinúria, disfunção renal, hepática, síndrome HELLP, eclâmpsia podem tornar o quadro materno grave.
  - **Eclâmpsia:** Registro em prontuário de eclâmpsia. Definida como hiperreflexia, convulsões ou coma em uma mulher diagnosticada com a pré-eclâmpsia.
  - **HELLP:** descrição no prontuário de síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia).
  - **Infecção puerperal:** qualquer infecção do trato genital ocorrida durante o puerpério, até 6-8 semanas após o parto, relacionada à gravidez. Exemplos: endometrite, infecção da episiotomia (EPIS) ou das lacerações vaginais, infecção de sítio cirúrgico.
12. **Presença de sintomas após a fase aguda da Covid-19:** presença de sintomas relatados em contato telefônico, como cefaleia, tosse, fadiga, alterações do olfato e paladar (ageusia, anosmia, disgeusia e disnosmia), dificuldade de concentração, alterações de humor (depressão, ansiedade, uso abusivo/nocivo de álcool, estresse pós-traumático), memória e outras

alterações neurológicas, distúrbios do sono, fadiga e dispneia, no período de 6 meses de seguimento.

13. **Qualidade de vida após a alta:** avaliada em contato telefônico após a alta hospitalar, no período de 6 meses de seguimento;

14. **Re-hospitalização:** informação obtida através de contato telefônico após a alta hospitalar, no período de 6 meses de seguimento.

- **Período de coleta**

A coleta de dados da primeira fase do estudo foi de abril de 2020 a maio de 2021. A segunda fase do estudo está prevista para agosto de 2021 a janeiro de 2022.

#### **4.6 Coleta de dados referentes à instituição hospitalar**

Serão avaliados número total de leitos, número de leitos UTI, perfil do hospital (privado, público, acadêmico), e se há programa de residência médica e multiprofissional credenciadas.

#### **4.7 Análise estatística**

Variáveis categóricas serão descritas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana e quartis, segundo resultado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov).

A partir dos dados clínicos levantados, será derivado escore prognóstico para predição de doença grave e escore para predição de mortalidade. Para a construção destes modelos será utilizado modelo de regressão de Poisson com estimação robusta da variância. No caso de problemas de ajuste do modelo será utilizada a família Binomial ao invés da Poisson. Fatores preditores serão analisados inicialmente em análises univariadas. Fatores significativos ( $p < 0,20$ ) serão considerados nos modelos multivariáveis. Nos modelos finais serão considerados apenas fatores significativos a 5%. A amostra será dividida aleatoriamente entre amostra de treinamento (70%) e amostra de validação (30%). O modelo será submetido à validação externa.

O Modelo de Regressão de Cox e o teste de Kaplan Meyer serão utilizados para comparar curvas de sobrevida para os desfechos doença grave e mortalidade. Incidências de desfechos dicotômicos serão estimadas utilizando distribuição binomial.

Em todos os modelos será incluído o fator centro como fator aleatório de modo a incluir o planejamento multicêntrico do estudo. As análises serão realizadas de

maneira dinâmica (mensalmente), a partir dos dados completos recebidos dos centros participantes e disponibilizadas em matriz de divulgação por meio eletrônico. Para este fim, modelos de metaanálise cumulativa serão utilizados considerando características individuais dos centros e período de atendimento. Todas as análises serão realizadas utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows and Macintosh, versão 24 (IBM Corporation, Armonk, NY) e o aplicativo de distribuição livre R, versão 3.6.

### **5. Aspectos éticos**

A coleta de dados será baseada em análise de registros de prontuários médicos institucionais, dispensando a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, segundo aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008. O banco de dados na plataforma REDCap não possui identificação dos pacientes, garantido absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas de sua instituição. Os dados coletados serão utilizados apenas para os propósitos da pesquisa.

Para a nova fase do estudo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa aprovou a continuidade do projeto com os novos objetivos e novos dados a serem coletados, inclusive com o contato telefônico ao paciente após a alta.

### **6. Inclusão de centros participantes**

A Universidade Federal de Minas Gerais é o centro coordenador do projeto. Hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos de qualquer município brasileiro são elegíveis a participar. Cada instituição interessada deverá indicar um pesquisador responsável pelo processo de aprovação local do projeto, seja anuência direta da diretoria (o projeto está aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008) ou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local.

Após envio do termo de anuência à coordenação geral do estudo, e aprovações regulatórias locais, os pesquisadores de cada centro receberão treinamento direcionado aos procedimentos do estudo, com acesso a plataforma de coleta de dados online e manual instrucional. Não há limite de número máximo de centros participantes.

## 7. Financiamento

Trata-se de iniciativa sem financiamento específico, sem fins lucrativos e sem compensação financeira aos pesquisadores, mas os profissionais envolvidos farão parte da equipe incluída nas publicações originadas dessa colaboração.

Eventuais despesas relacionadas com coleta de dados serão contrapartida das instituições participantes. Despesas com monitoramento dos centros, análises de dados e publicações são contrapartidas das instituições coordenadoras do estudo.

## 8. Referências

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Disponível em <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)> Acesso em 24 de março de 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventgettingsick/howcovidspreads.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventgettingsick/howcovidspreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html)> Acesso em 24 de março de 2020.
3. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos. Disponível em <<https://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>> Acesso em 16 de abril de 2020.
4. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Feb. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>. Acesso em 16 de abril de 2020.
5. Zhang, Litao, Xinsheng Yan, Qingkun Fan, Haiyan Liu, Xintian Liu, Zejin Liu, and Zhenlu Zhang. 2020. D-Dimer Levels on Admission to Predict in-Hospital Mortality in Patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH). 2020 Apr. doi:10.1111/jth.14859

6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 11. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Apr 10;1(ahead-of-print). doi.org/10.1515/cclm-2020-0369
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 1. doi.org/10.1111/jth.14768
9. Wynants L, Van Calster B, Bonten MM, Collins GS, Debray TP, De Vos M, Haller MC, Heinze G, Moons KG, Riley RD, Schuit E. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *bmj*. 2020 Apr 7;369. doi.org/10.1136/bmj.m1328.
10. Epistemonikos Foundation. Antimalarials for the treatment of COVID-19 - Systematic Review-Preliminary Report. Disponível em <<https://www.epistemonikos.cl/2020/03/27/systematic-review-preliminary-report-antimalarials-for-the-treatment-of-covid-19/>> Acesso em 16 de abril de 2020
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 27. doi:10.1111/jth.14817
12. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, Laksman Z, Healey JS, Krahn AD. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020 Apr 8. doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003
13. US National Library of Medicine. Clinical Trials. Disponível em <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 16 de abril de 2020.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao

Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585

**ANEXO B – Manual de campo**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença  
causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)**

**MANUAL DE ORIENTAÇÕES PARA COLETA DE DADOS**

**Coordenação do projeto:**

**Profa Dra. Milena Soriano Marcolino, Universidade Federal de Minas Gerais**

**Confecção do manual:**

**Milena Marcolino, Luanna Monteiro, Thais Sales, Karina Prado, Maíra Viana, Karen Ruschel**

**Versão 2.1 06 de setembro de 2021**

**Belo Horizonte, 2021**

### Lista de abreviaturas

AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
bpm	Batimentos por minuto
CN	Cateter nasal
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonato
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNF	Heparina não fracionada
IMC	Índice de massa corporal
Irpm	Incursões respiratórias por minuto
MF	Máscara facial
NR	Não realizado
O <sub>2</sub>	Oxigênio
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
PCR	Proteína C-reativa
pH	Potencial hidrogeniônico
PIA	Pressão intra-arterial (pressão arterial invasiva)
pO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
QTc	Intervalo QT corrigido
RNI	Razão normalizada internacional
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa
SAPS-3	Escore fisiológico agudo simplificado
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SARS-COV-2	Síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2
SC	Subcutânea
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	Avaliação sequencial de falha de órgão

SV	Supraventricular
TC	Tomografia
TEP	Tromboembolismo pulmonar
AST/TGO	Aspartato aminotransferase/ Transaminase glutâmico oxalacética
ALT/TGP	Alanina aminotransferase/ Transaminase glutâmico pirúvica
TV	Taquicardia ventricular
TVP	Trombose venosa profunda
UTI	Unidade de terapia intensiva
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Ventilação mecânica

## **Apresentação**

Este manual de preenchimento do **formulário** da plataforma eletrônica REDCap<sup>®</sup> foi criado para auxiliar o (a) aplicador (a), de modo a tornar esse preenchimento mais fácil e rápido. É uma ferramenta prática, na qual as principais questões do formulário são explicadas detalhadamente, de forma que o (a) aplicador (a) possa encontrar facilmente as instruções e esclarecer imediatamente suas dúvidas em relação às possibilidades de resposta e à forma adequada de preenchimento.

As instruções para o preenchimento das questões acompanham a estrutura do **formulário** e a ordem das perguntas. De posse deste manual, o (a) aplicador (a) poderá conhecer previamente as principais questões e, ainda, consultá-lo eventualmente caso surjam dúvidas durante a aplicação.

O preenchimento do formulário, seguindo este manual, é essencial para possibilitar a identificação dos desfechos e assegurar a qualidade da evidência originada do estudo.

### **1- Objetivo**

O objetivo deste **manual de preenchimento** é apresentar o conteúdo do formulário da plataforma eletrônica REDCap<sup>®</sup> para a padronização do processo de coleta de dados.

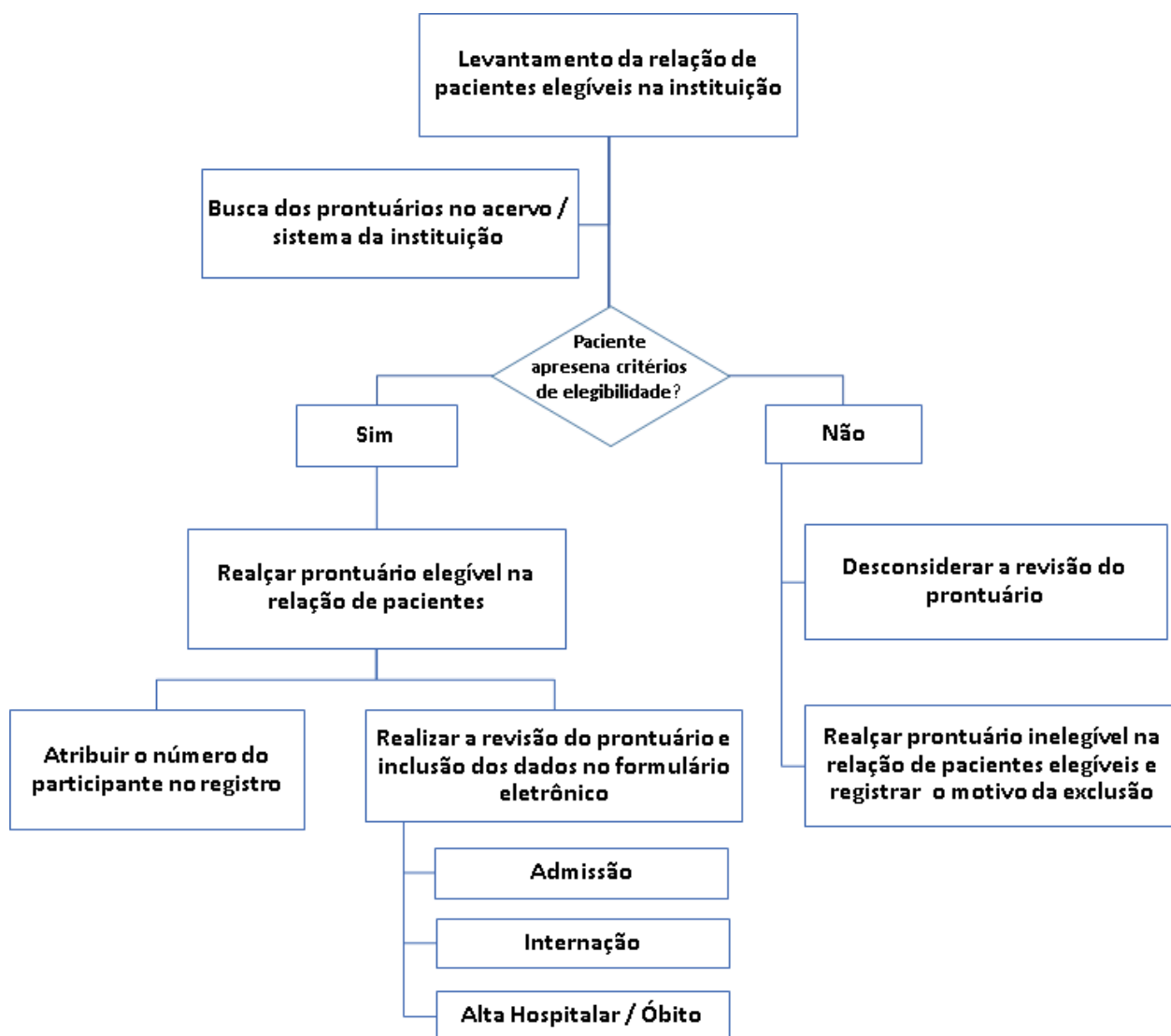
O formulário, objeto fonte deste manual, é o instrumento utilizado para o “**Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)**”, aprovado no CONEP (CAAE 30350820.5.0000.0008).

### **2- População-alvo**

Nesta fase, são elegíveis registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiverem diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável ou teste rápido (antígeno ou sorologia IgM), no período de 01 de março até 30 de dezembro de 2021.

### **3- Coleta dos dados**

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(**Figura 1**). Além disso, nesta nova fase do projeto haverá coleta de dados pós-alta hospitalar, em 4 momentos: à alta, após 2 meses, 4 e 6 meses. **Este manual trata exclusivamente da coleta de dados hospitalares. A coleta pós-alta será foco de documento específico.**



**Figura 1.** Fluxograma de coleta de dados hospitalares, em prontuário.

#### 4- Disponibilização e período de aplicação

Os dados serão coletados em plataforma eletrônica (REDCap®). Os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados deverão realizar cadastro através do link <http://telessaude.hc.ufmg.br/cursos/AcessoRedCap.php>. Após efetivado o cadastro, a coordenação do projeto irá liberar o acesso por correio eletrônico. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas da sua instituição. Cada pesquisador deve usar a sua senha.

Os registros de pacientes elegíveis serão incluídos no banco de dados a partir da aprovação ética local ou liberação da instituição, até o dia 31 de dezembro de 2021.

#### 5- Local de aplicação

Os formulários serão preenchidos nas instituições participantes.

#### 6- **Responsabilidade de preenchimento do formulário**

O preenchimento do **formulário** será realizado pelos pesquisadores de cada instituição designados para o projeto, devidamente treinados no protocolo de estudo e no manual de aplicação. Os dados serão monitorados pela coordenação do registro e, em caso de dúvidas, os pesquisadores locais serão contatados.

#### 7- **Tempo de aplicação**

O tempo de preenchimento do **formulário** é variável. Estima-se o tempo médio de 40 minutos para cada paciente.

#### 8- **Questões**

O formulário é composto por 205 variáveis, divididas em quatro momentos de coleta (admissão hospitalar, internação e alta hospitalar/óbito).

#### 9- **Metodologia**

##### **Preparação**

Os (as) aplicadores (as) deverão acessar o **formulário** na plataforma eletrônica REDCap®.

O preenchimento do **formulário** será realizado a partir de dados de **prontuários** de pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos), **sistema de exames** (em muitas instituições, nem todos os exames são copiados em prontuário) e **prescrições médicas**, de forma **retrospectiva**.

Antes de iniciar a coleta de dados, certifique-se de que está apto para colocar em prática todas as orientações fornecidas durante o treinamento conduzido pela equipe técnica do projeto. Em caso de dúvidas, entre em contato com os colaboradores do projeto.

A seguir, são apresentadas orientações gerais sobre como proceder durante a avaliação dos prontuários. Estas orientações são essenciais para nortear a conduta do pesquisador durante a coleta de dados:

- Não realize nenhuma alteração nos registros (não insira novas informações e não apague informações já existentes).
- Em casos de coleta de dados em prontuário físico, entre em contato com o responsável pelo acervo/sistema de prontuários na instituição e agende os horários para a realização da coleta de dados com antecedência.
- Lembre-se de portar a carta de anuência da instituição em mãos, caso sejam exigidos esclarecimentos em relação ao seu acesso aos prontuários. Se coloque à disposição para sanar

dúvidas relacionadas a execução do projeto na instituição.

- Para coleta de dados a partir do prontuário eletrônico, certifique-se que seu acesso está ativo na instituição.

### **Orientações para coleta de dados**

#### **10- Número do formulário**

É um número automático, atribuído pelo REDCap®. Caso um pesquisador da equipe de determinado centro preenche o REDCap® off-line e outro pesquisador preenche online, podem ser atribuídos os mesmos números de formulário, a princípio, e no momento da importação dos dados off-line para online, a numeração do formulário pode ser alterada.

#### **11- Numeração do centro**

Cada centro de pesquisa terá um número de 4 dígitos correspondente (nº de centro). Certifique-se do número do seu centro antes de iniciar a coleta de dados. Qualquer dúvida, entre em contato com a equipe técnica do projeto.

#### **12- Número de identificação (ID) no estudo**

O número do paciente (ID do estudo) é um campo de sete dígitos que consiste no número do centro (4 dígitos) anexado por um identificador de paciente sequencial (3 dígitos): Exemplo: 1001001 é o primeiro número do sujeito do centro 1001. Neste caso, nota-se novamente a importância do compartilhamento de uma planilha no drive entre todos os pesquisadores do centro responsáveis pela coleta de dados, para que não haja duplicidade dos números de identificação atribuídos aos pacientes durante a inclusão no REDCap®.

#### **13- Preenchimento do formulário**

O formulário é dividido em três momentos de coleta:

- 1. Admissão hospitalar:** inclui identificação primária e história pregressa, avaliação clínica à admissão e exames laboratoriais realizados em até 24 horas da admissão;
- 2. Internação:** inclui avaliação clínica e exames laboratoriais à admissão na UTI, terapêutica instituída e cuidados suportivos durante todo o período da internação;
- 3. Alta hospitalar ou óbito:** e desfechos.

#### **14- Tipo de opção de resposta**

- 1. Obrigatória:** variável deverá ser obrigatoriamente preenchida para todos os pacientes em todas as situações.
- 2. Não obrigatória:** sempre que possível, evitar deixar sem resposta.
- 3. Informação personalizada:** variável com campo em texto livre, para ser preenchido conforme o detalhamento descrito em orientações para o preenchimento. Pode ser

**obrigatória ou não obrigatória.**

- 4. Condicionada:** variável estará disponível conforme resposta da questão anterior. Exemplo: ao selecionar “Sexo: feminino”, a variável “Gestante” ficará acessível, para especificar a condição da mulher. Pode ser **obrigatória ou não obrigatória.**

É importante preencher o formulário com o **máximo de informações possíveis**. Ao finalizar cada etapa do formulário, há uma pergunta sobre “*form status – complete?*”, com opções “*incomplete*”, “*unverified*” e “*complete*”. Após preencher todos os dados disponíveis, no fim do formulário, atualizar o status para “*complete*”. Caso não seja possível o preenchimento completo do formulário naquele momento, marcar “*incomplete*”. Caso seja necessário rever o formulário preenchido em outro momento, é possível marcar como “*unverified*”. Essa escolha irá determinar a cor atribuída a cada etapa do formulário em “*record home page*”, respectivamente, verde, vermelho e amarelo.

As variáveis são detalhadas a seguir:

15- **Momento 1: Admissão****hospitalar Formulário 1: Identificação primária e história progressa**

<b>Identificação primária</b>			
<b>Nº</b>	<b>Item</b>	<b>Opções de resposta</b>	<b>Orientações para o preenchimento</b>
1	ID do estudo	Obrigatória	Preencher com <b>os quatro dígitos referentes ao número do centro</b> , seguidos de <b>três dígitos</b> , que representam o <b>identificador do paciente</b> na instituição, que deve ser <b>sequencial</b>
2	Iniciais do nome	Obrigatória	Preencher com as <b>iniciais do nome e iniciais do segundo e último sobrenomes</b> (ex. José Antonio da Silva, usar JAS, para nome e sobrenome)
3	Método de confirmação da Covid-19	Obrigatória	Preencher: 1- RT-PCR; 2- Teste rápido de antígeno; 3- Teste rápido sorológico; 4- Teste rápido não especificado. Esta pergunta aceita mais de uma resposta. Este estudo só inclui pacientes com Covid-19 confirmada. Caso o paciente não tenha Covid-19 confirmada, fim de questionário.
4	Prontuário	Obrigatória	Preencher o número de prontuário/registro do paciente no hospital
5	Data de nascimento	Obrigatória	Informar no formato DD/MM/YYYY ou selecionar a data no calendário.
6	Sexo ao nascimento	Obrigatória	Selecionar uma das opções: feminino ou masculino
6.1	Gestante	Condicionada/ obrigatória	Selecionar a opção sim ou não. Se selecionada a opção masculino no item sexo ao nascimento, essa variável estará inativa.

6.1.1	Quantas semanas de gestação?	Condicionada/ Informação personalizada	Informar o número de semanas. Se selecionado não no item anterior, ou se selecionada a opção masculino no item sexo ao nascimento, essa variável estará inativa
7	Data da admissão	Obrigatória	Preencher com a data de admissão na instituição atual <b>Se o paciente foi admitido por outro motivo e durante o curso da internação passa a desenvolver sintomas de Covid-19, colocar a data de admissão real (não precisa ser a data do início dos sintomas de Covid). Isso foi alterado em relação à primeira fase do projeto.</b>
7.1	Transferido de outro serviço?	Obrigatória	Selecionar a opção referente à situação do paciente, entre: 1 – Não; 2 - Unidade de pronto atendimento; 3 – Instituição hospitalar no mesmo município; 4 – Instituição hospitalar em outro município; 5 -Instituição de longa permanência;6-Hospital de campanha; 7- Sem informação
8	Município de residência	Obrigatória	Preencher com município de origem do paciente

<b>História progressa*</b>			
<b>Nº</b>	<b>Item</b>	<b>Opções de resposta</b>	<b>Orientações para o preenchimento</b>
9	Recebeu vacina para Covid-19?	Obrigatória	Selecionar a opção sim ou não. Se selecionada a opção que recebeu vacina, abrirá 3 perguntas, a seguir:
9.1	Qual vacina?	Obrigatória	Selecionar a opção referente à(s) vacina(s) tomada(s) pelo paciente: 1-Astrazeneca; 2-Coronavac; 3-Janssen; 4-Pfizer; 5- Sputnik; ou 6-Sem informação
9.1.1	Qual outra vacina?	Condicionada	Descrever o nome da outra vacina caso não esteja incluída no item anterior.
9.2	Quantas doses?	Obrigatória	Selecionar a opção adequada: 1-Uma; 2-Duas; 3-Três; 4- Sem informação
9.3	Data da última dose	Condicionada	Preencher com a data da última dose da vacina contra a Covid-19. <b>Se disponível o mês, porém não o dia específico, considerar dia 15</b> (como aproximação, por ser a metade do mês).
10	Sistema cardiovascular	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1-Hipertensão arterial; 2-Doença arterial coronariana; 3- Insuficiência cardíaca; 4-Fibrilação/flutter atrial; 5-AVC isquêmico; 7- Tromboembolismo venoso prévio; 6-Doença de Chagas; 7-Outras doenças cardiovasculares. 8-Nenhuma doença relevante
10.1	Descreva outra doença cardiovascular	Condicionada	Ao selecionar a opção “outra doença cardiovascular” na pergunta anterior, especificar nesse item a doença apresentada. (texto livre). Se a opção “outra doença cardiovascular” não for selecionada, esse item não estará disponível.

11	Sistema respiratório	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1- Asma; 2- DPOC; 3-Fibrose pulmonar; 4- Tuberculose ativa (em tratamento ou sem tratamento); 5- Tuberculose tratada no passado (já completou o tratamento); 6-Nenhuma das anteriores.
12	Doença metabólica	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Diabetes Mellitus; 2 – Obesidade (IMC > 30kg/m <sup>2</sup> ); 3 - Nenhuma das anteriores.
13	Outras condições de saúde	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Cirrose; 2- Demência; 3 – Doença psiquiátrica; 4 – Doença renal crônica; 5 – Doença reumatológica/do tecido conjuntivo; 6- Doença tireoidiana; 7 – Infecção pelo HIV; 8 – Neoplasia maligna; 9 – Pós-parto < 6 semanas; 10 – Transplante prévio; 11 – Outra condição de saúde relevante; 12 - Nenhuma condição relevante.
13.1	Necessidade de diálise previamente à COVID-19?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Doença renal crônica” no “Outras condições de saúde”, informar se paciente fazia diálise previamente ao adoecimento por COVID-19. Preencher com a opção sim ou não.
13.2	Qual doença tireoidiana?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Doença tireoidiana” no item “Outras condições de saúde”, informar qual doença: 1- Hipotireoidismo; 2-Hipertireoidismo; 3-Outra doença; 4-Sem informação
13.3	HIV em tratamento?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Infecção pelo HIV” no item “Outras condições de saúde”, informar se o paciente está em tratamento com antirretrovirais. Selecionar a opção: 1-Sim; 2-Não; 3-Sem informação.
13.3.1	Carga viral disponível? Se sim, descreva	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Infecção pelo HIV” no item “Outras condições de saúde”, descreva a última carga viral disponível do paciente caso esteja registrado em prontuário
13.3.2	Contagem CD4 disponível? Se sim, descreva	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Infecção pelo HIV” no item “Outras condições de saúde”, descreva a última contagem de CD4 disponível do paciente caso esteja registrado em prontuário
13.4	Tipo de neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, selecionar a opção referente ao tipo de neoplasia: 1 – Hematológica; 2 – Órgãos sólidos com metástases; 3 – Órgãos sólidos sem metástases (ou sem informações quanto à metástases); 4- Sem informação quanto ao tipo de neoplasia.
13.4.1	Sítio primário da neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, informar sítio primário do câncer. Se não disponível, escrever ND.
13.4.2	Tratamento em uso para a neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, informar tratamento em uso para a neoplasia, como por exemplo radioterapia, quimioterapia (anotar nome do medicamento), etc.

13.5	Tipo de transplante	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Transplante prévio” no item “Outras condições de saúde”, selecionar a opção referente ao tipo de transplante entre: 1 – Hematológico; 2 – Órgão sólido; 3 – Sem informação.
13.5.1	Qual órgão transplantado?	Informação personalizada	Caso tenha selecionado a opção “Órgão sólido” no item anterior, informar qual órgão transplantado.
13.6	Descreva a outra condição de saúde relevante	Informação personalizada	Caso tenha selecionado a opção “Outra – qual?” no item “Outras condições de saúde”, preencher o nome da condição relatada, em caso de doença relevante.
14	Medicamentos de uso contínuo <sup>a</sup>	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Anticoagulante oral; 2 – Corticoide inalatório; 3 – Corticoide oral; 4 – Imunossupressor; 5 - Não faz uso de nenhum desses medicamentos
15	Hábitos de vida	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Drogas ilícitas; 2 – Etilismo; 3 – Tabagismo atual; 4 – Ex-tabagista; 5 – Nenhum dos anteriores.
16	Status funcional	Obrigatória	Selecionar a opção referente ao paciente <b>antes de adoecer</b> por Covid-19: 16- <b>Robusto</b> - engloba muito ativo (se exercitava regularmente), ativo (nenhum sintoma ativo de doença, se exercitava ocasionalmente) e regular (problemas de saúde bem controlados); 17- <b>Vulnerável ou fragilidade leve</b> - não dependente, porém mais lento, cansado ao longo do dia; ou precisa de ajuda para AVDs instrumentais (finanças, transporte, trabalho doméstico, medicamentos); 18- <b>Moderadamente frágil</b> (necessita ajuda no banho e apoio para se vestir); 19- <b>Gravemente ou muito gravemente frágil</b> (totalmente dependente AVDs); 20- <b>Doente terminal</b> (expectativa de vida < 6 meses); 21- Sem informação

\* Para fins de **história progressa**, considerar as seguintes definições:

## 22- Comorbidades

### ● Sistema cardiovascular:

- **Hipertensão arterial:** diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica relatado em prontuário e/ou uso de medicação hipertensiva, independente se tratamento regular ou irregular, se controlada ou não.
- **Doença arterial coronariana:** história de angioplastia prévia, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), infarto agudo do miocárdio ou angina.
- **Insuficiência cardíaca:** registro em prontuário de insuficiência cardíaca, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida.
- **Fibrilação atrial ou flutter atrial:** registro em prontuário de qualquer fibrilação atrial

(paroxística ou permanente) ou flutter atrial.

- **AVC isquêmico:** história progressiva de isquemia cerebral registrada em prontuário

- **Sistema respiratório:**

- **Asma:** relato de asma ou “bronquite”, com sintomas prévios compatíveis na fase adulta, independente de uso de medicação de controle (exemplo: corticoide/LABA), em caso de adultos. No caso de pacientes pediátricos, considerar asma se já houve crise de asma ou “bronquite” em qualquer momento da infância.
- **DPOC:** relato de DPOC independente do uso de medicações inalatórias de controle, mas com fatores de risco compatíveis (Exemplo: tabagismo > 20 anos/maço, uso prolongado de fogão à lenha) OU pacientes com uso de medicação inalatória compatível com tratamento de DPOC (LABA, LAMA, ou combinação deles com associação ou não a corticoide inalatório) e fator de risco associado.

- **Fibrose pulmonar:** registro em prontuário.
- **Tuberculose ativa:** registro em prontuário.
- **Tuberculose tratada no passado:** registro em prontuário.

- **Doenças metabólicas:**

- **Diabetes mellitus:** relato no prontuário de diabetes, de qualquer tipo, insulino requerente ou não insulino requerente.
- **Obesidade:** IMC > 30Kg/m<sup>2</sup>.

- **Medicações de uso contínuo:** marcar as medicações que o paciente faz uso de acordo com o prontuário.

- **Hábitos de vida – informações de prontuário:**

- Etilismo: relato em prontuário de etilismo, exceto se for reportado “etilismo social” ou quantidade de até duas bebidas padrões por dia: 2 latas de cerveja, duas doses de cachaça, duas taças de vinho, dois copos de whisky.
- Tabagismo atual e ex-tabagista: relato em prontuário, independente do tempo e quantidade;
- Uso de outras drogas ilícitas: registro em prontuário independentemente da quantidade.

“Com relação aos medicamentos, o quadro abaixo lista os principais exemplos de cada classe terapêutica:

Classe	Medicamentos
Anticoagulante oral	Apixabana, Dabigatрана, Edoxabana, Rivaroxabana, Varfarina.
Corticoide oral	Betametasona, Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Deflazacort.

Corticoide inalatório	Beclometasona, Budesonida, Ciclesonida, Dexametasona, Fluticasona, Mometasona, Triancinolona.
Imunossupressor	Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Everolimos, Metotrexato, Micofenolato de Sódio, Micofenolato Mofetil, Sirolimos, Tacrolimos.

23- **Formulário 2: Avaliação clínica à admissão**

<b>Avaliação clínica - admissão</b>			
<b>Nº</b>	<b>Item</b>	<b>Opções de Resposta</b>	<b>Orientações para o preenchimento</b>
17	Data de início do primeiro sintoma	Obrigatória	Informar no formato DD/MM/YYYY ou preencher a data no calendário

18	Motivo da admissão	Obrigatória	Selecionar o motivo que levou o paciente a procurar o hospital: 1- Covid-19; 2- Outro motivo
18.1	Qual foi o motivo da internação?	Condicionada	Se internação por outro motivo que não a Covid-19, esta pergunta estará ativa. Informar se motivo foi: 1- Choque cardiogênico; 2- Doença arterial coronariana; 3- Doença cerebrovascular; 4-Encefalopatia hepática; 5- Hemorragia digestiva; 6-Insuficiência cardíaca descompensada; 7-Processo infeccioso sem menção de sepse; 8-Sepse; 9-Choque séptico; 10- Trauma; 11-Embolia pulmonar; 12- Parto; 13- Outro Esta pergunta aceita múltiplas respostas.
18.1.1	Qual outro motivo da internação?	Condicionada	Se marcado que o motivo da internação foi outro na pergunta anterior, responder qual
18.2	Já tinha suspeita ou diagnóstico de Covid-19 quando internou?	Obrigatória	Se internação por outro motivo que não a Covid-19, esta pergunta estará ativa. Selecionar a opção sim ou não.
19	Manifestações clínicas	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às manifestações clínicas reportadas em prontuário (aceita respostas múltiplas): 1- Adinamia; 2-Ageusia (perda de paladar); 3-Anosmia (perda de olfato); 4-Artralgia; 5-Cefaleia; 6-Coriza; 7-Diarreia; 8-Dispneia; 9-Dor de garganta; 10-Febre; 11-Hemoptise; 12-Hiporexia; 13- Manifestações neurológicas; 14-Mialgia; 15-Náusea/vômito; 16- Tosse**; 17-Assintomático; 18-Outras. ** Na fase anterior era dividida em seca e produtiva, mas nesta fase foi agrupada

19.1	Quais manifestações neurológicas?	Condicionada	<p>Marcado que paciente tem manifestações neurológicas, especificar quais: 1- AVC; 2-Crises convulsivas; 3- Delirium***; 4-Outras</p> <p>*** Alteração aguda do sensorio, pode ser manifestar com déficits cognitivos (distorções perceptuais, comprometimento da memória, compreensão e pensamento abstratos, disfunção executiva e desorientação); déficits de atenção (distúrbios da consciência e habilidade reduzida para focar, sustentar e mudar a atenção); interrupção do ciclo circadiano (fragmentação do ciclo sono-vigília); descontrole emocional (perplexidade, medo, ansiedade, irritabilidade e/ou raiva) e; desregulação psicomotora (agitação ou hipoatividade).</p>
19.1.1	Quais outras manifestações neurológicas?	Condicionada	Se marcado no item 19.1 “outras”, descrever outras manifestações neurológicas apresentadas à admissão.
19.2	Quais outras manifestações?	Condicionada	Se marcado “outras” em manifestações clínicas, descrever quais.
20	O paciente foi admitido diretamente na UTI, sem passar pela emergência ou outra unidade?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não. Nesse caso, deve-se marcar a opção sim apenas se não houver nenhum exame clínico antes da UTI. Se sim, as próximas variáveis referentes à avaliação clínica na admissão e achados laboratoriais na admissão ficam inativas, e a próxima variável a ser preenchida estará no formulário referente à admissão em UTI

20.1	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória / Informação personalizada	<p>Preencher com o valor do Glasgow do paciente à admissão.</p> <p><b>Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15.</b></p> <p><b>Se paciente em sedação contínua, preencher a próxima variável (estado/nível de consciência)</b></p>
20.2	Estado/nível consciência	Condicionada	Se escala de coma de Glasgow não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1 – Alerta; 2 – Confuso; 3 – Desorientado; 4 – Sonolento; 5 – Torporoso; 6 – Coma; 7- <b>Em sedação contínua, sem registro em prontuário do sensorio antes da sedação.</b>
20.3	Pressão arterial sistólica	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg.
20.4	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg.
20.5	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	<b>Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva(somente nesta condição), preencher com o valor da pressão arterial média.</b>
20.6	Há uso de aminas vasoativas?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não no momento em que foi constada a pressão registrada nos itens anteriores.
20.7	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm.
20.8	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm.
20.9	Temperatura	Informação personalizada	Preencher com o valor da temperatura em °C.

20.10	Saturação de O <sub>2</sub>	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O <sub>2</sub> em %.
20.11	Ar ambiente	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, de acordo com a oferta de O <sub>2</sub> .
20.11.1	Cateter nasal (CN)	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item 'Ar ambiente', a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não
20.11.1.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O <sub>2</sub> ofertado por cateter nasal. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
20.11.2	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente" e "cateter nasal", a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.
20.11.2.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O <sub>2</sub> ofertado por máscara facial. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
20.11.3	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente", "cateter nasal" e "máscara facial", a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.
20.11.3.1	Qual a FiO <sub>2</sub> ?	Condicionada	Se paciente em ventilação invasiva, preencher com a fração inspirada de oxigênio registrada no prontuário

\* Caso o paciente não esteja em ventilação mecânica, foi convencionado o uso das seguintes estimativas para FiO<sub>2</sub>:

Dispositivo	Fluxo (L/min)	FiO <sub>2</sub> aproximada a ser usada no formulário de coleta
Nenhum – ar ambiente	0	0,21
Cânula nasal	1	0,24

	2	0,28
	3	0,32
	4	0,36
	5	0,40
	6	0,44
<b>Máscara simples</b>	5	0,40
	6	0,50
	7	0,60
<b>Máscara com reservatório não reinalante</b>	6	0,60
	7	0,70
	8-9	0,80
	10-15	0,95

#### 24- Formulário 3: Achados laboratoriais à admissão

**Atenção:** Confira cuidadosamente se as unidades de medida reportadas equivalem às utilizadas em seu centro. Caso algum tipo de exame apresente uma unidade de medida diferente daquela descrita entre parênteses, informe tal situação à equipe técnica do projeto. Não faça transformações de unidades de medida sem informar ao centro coordenador do estudo.

<b>Achados laboratoriais – Admissão</b>			
<b>Nº</b>	<b>Item</b>	<b>Opções de Resposta</b>	<b>Orientações para o preenchimento</b>
21	Hemoglobina (g/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de hemoglobina no hemograma da admissão hospitalar.
22	Leucócitos (cels/mm <sup>3</sup> )	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto do global de leucócitos no hemograma da admissão hospitalar.
23	Neutrófilos (cels/mm <sup>3</sup> )	Informação personalizada	Informar o valor absoluto de neutrófilos no hemograma da admissão hospitalar.
24	Linfócitos (cels/mm <sup>3</sup> )	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de linfócitos no hemograma da admissão hospitalar.
25	Plaquetas (cels/mm <sup>3</sup> )	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de plaquetas no hemograma da admissão hospitalar.
26	Bilirrubina total (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da bilirrubina total no exame de admissão hospitalar.
27	Creatinina (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de creatinina no exame de admissão hospitalar.
28	D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de D-dímero no exame de admissão hospitalar.
28.1	Valor de referência do D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de referência do exame coletado.
29	Ferritina (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ferritina no exame de admissão hospitalar.

30	Lactato	Informação personalizada	Informar o valor de lactato no exame de admissão hospitalar.
30.1	Unidade lactato	Informação personalizada	Informar a medida de lactato registrado no item anterior (mmol/L ou mg/dL) usada no exame de admissão hospitalar. Caso o valor de lactato não esteja disponível nos exames de admissão hospitalar, selecionar a opção: 3-Não se aplica.
31	PCR (mg/L)	Informação personalizada	Informar o valor de PCR no exame de admissão hospitalar.
32	PTTa (segundos) / controle	Informação personalizada	Informar o valor de PTTa no exame de admissão hospitalar.
33	RNI	Informação personalizada	Informar o valor de RNI no exame de admissão hospitalar.
34	Sódio (mmoL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de sódio no exame de admissão hospitalar.
35	TGO/AST (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGO/AST no exame de admissão hospitalar.

36	TGP/ALT (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGP/ALT no exame de admissão hospitalar.
37	Ureia (mg/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de ureia no exame de admissão hospitalar.
38	pH	Informação personalizada	Informar o valor de pH no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.1	pCO <sub>2</sub> arterial	Informação personalizada	Informar o valor de pCO <sub>2</sub> no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.2	pO <sub>2</sub> arterial	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de pO <sub>2</sub> no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.3	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Informação personalizada	Informar o valor de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.4	FiO <sub>2</sub> (no momento da coleta da gasometria)*	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de FiO <sub>2</sub> no momento da coleta do exame de gasometria arterial da admissão hospitalar. <b>Este dado é essencial ao cálculo da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, portanto, é muito importante tentar obtê-lo.</b>

### Momento 3: Internação

#### Formulário 4: Avaliação clínica à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)

Avaliação clínica - admissão na UTI			
39	Houve admissão em UTI?	Obrigatória	Preencher com 1-Sim ou 2-Não. Se não, as próximas variáveis referentes à admissão na UTI ficam inativas, e a próxima variável a ser preenchida estará no formulário referente às intervenções terapêuticas realizadas da admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito.
39.1	Data de admissão UTI	Obrigatória	Preencher com a data em que o paciente foi admitido na UTI no formato DD/MM/YYYY.
39.2	Há registro do escore SOFA?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: 1-Sim; 2-Não.
39.2.1	Qual o valor do SOFA	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção "1-Sim" no item anterior, esse item se tornará disponível. Descrever o valor do escore SOFA.

39.3	Há registro do escore SAPS-3?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: 1-Sim; 2-Não.
39.3.1	Qual o valor do SAPS-3	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor do escore SAPS-3.
39.4	Esta intubado, em sedação contínua quando foi admitido na UTI?	Obrigatória	Preencher com sim ou não

39.4.1	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória / Informação personalizada	Se selecionada a opção 2-Não no item sobre sedação contínua, esse item se tornará disponível. Preencher com o valor do Glasgow do paciente à admissão. <b>Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15.</b> <b>Se paciente em sedação contínua, preencher variável a seguir.</b>
39.4.2	Estado/nível consciência	Condicionada	Se selecionada a opção 2-Não no item sobre sedação contínua, esse item se tornará disponível. Se escala de coma de Glasgow não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1-Alerta; 2-Confuso; 3- Desorientado; 4-Sonolento; 5-Torporoso; 6-Coma.
40	Pressão arterial sistólica	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg.
41	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg.
42	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	<b>Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva(apenas nesta condição),</b> preencher com o valor da pressão arterial média.
43	Há uso de aminas vasoativas?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não no momento em que foi constada a pressão registrada nos itens anteriores.
43.1	Qual(is) amina(s)?	Condicionada	Se selecionado “sim” na variável anterior, marcar (aceita múltiplas respostas): 1-Noradrenalina; 2-Dopamina; 3- Dobutamina
43.1.1	Dose de noradrenalina à admissão na UTI	Condicionada	Se em uso de noradrenalina marcado na questão anterior e escore de SOFA não disponível (só abre nestas situações, porque a dose é usada para calcular o SOFA), marcar dose: 1- $\leq 0,1$ mcg/Kg/min (aprox. 7mL/h se 4 amp em 250mL e 70Kg; ou 5mL/h se 5 amp em 180mL e 70Kg) 2- $> 0,1$ mcg/Kg/min
43.1.2	Dose de dopamina à admissão na UTI	Condicionada	Se em uso de dopamina marcado na questão anterior e escore de SOFA não disponível (só abre nestas situações, porque a dose é usada para calcular o SOFA), marcar dose: 1- $\leq 5$ mcg/Kg/min (aprox. 21 mL/h se 5 ampolas em 200mL e 70Kg) 2- 5,1 a 15 mcg/Kg/min (aprox. 22 a 63mL/h se 5 ampolas em 200mL e 70Kg) 3- $> 15$ mcg/Kg/min (aprox. $> 63$ mL/h se 5 ampolas em 200mL e 70Kg)
44	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm.
45	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm.
46	Temperatura	Informação personalizada	Preencher com o valor da temperatura em °C.
47	Saturação de O <sub>2</sub>	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O <sub>2</sub> em %.

48	Ar ambiente	Obrigatória	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm.
48.1	Cateter nasal (CN)	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item 'Ar ambiente', a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível. Selecionar uma das opções: sim ou não</u>
48.1.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O <sub>2</sub> ofertado por cateter nasal. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
48.2	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente" e "cateter nasal", a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível. Selecionar uma das opções: sim ou não.</u>
48.2.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O <sub>2</sub> ofertado por máscara facial. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
48.3	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente", "cateter nasal" e "máscara facial", a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível. Selecionar uma das opções: sim ou não.</u>
48.3.1	Qual a FiO <sub>2</sub> ?	Obrigatória/ Condicionada	Informar a FiO <sub>2</sub> em valor decimal referente à ventilação mecânica invasiva. Exemplo: 80% = 0.8, deve-se então escrever 0.8
49	Débito urinário (volume registrado nas primeiras 24h na UTI) (mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Esta variável estará disponível apenas se escore SOFA não registrado. Preencher com o valor do débito urinário registrado nas primeiras 24h na UTI, em mL
50	Estava em uso dos seguintes medicamentos antes da admissão em UTI?	Obrigatória	Selecionar medicamentos em uso antes da admissão em UTI: 1- Dexametasona; 2-Outro corticoide oral; 3-Budesonida inalatória; 4-Outro corticoide inalatório; 5-Anticoagulante dose profilática; 6-Anticoagulante dose terapêutica; 7-Tocilizumabe; 8-Outro medicamento para o manejo da Covid-19; 9-Não estava em uso de nenhuma terapia específica.
50.1	Qual outro medicamento para manejo da Covid-19 antes da admissão na UTI?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção uso de outro medicamento para manejo da Covid-19 ou se houver registro de uso de outro medicamento para alguma complicação relacionada à doença antes da admissão na UTI, registrar qual.
51	Data da alta da UTI	Obrigatória/ Informação personalizada	Se tiver sido informado que o paciente foi admitido em UTI, esta pergunta estará ativa. Preencher com a data em que o paciente obteve alta da UTI no formato DD/MM/YYYY. Se óbito no CTI, preencher com a data do óbito.

### Formulário 5: Achados laboratoriais à admissão na UTI

**Atenção:** Confira cuidadosamente se as unidades de medida reportadas equivalem às utilizadas em seu centro. Caso algum tipo de exame apresente uma unidade de medida diferente daquela descrita entre parênteses, informe tal situação à equipe técnica do projeto. Não faça transformações de unidades de medida sem informar ao centro coordenador do estudo.

<b>Achados laboratoriais – Admissão</b>			
<b>Nº</b>	<b>Item</b>	<b>Opções de Resposta</b>	<b>Orientações para o preenchimento</b>
52	Hemoglobina (g/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de hemoglobina no hemograma da admissão na UTI.
53	Leucócitos (cels/mm <sup>3</sup> )	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto do global de leucócitos no hemograma da admissão na UTI.
54	Neutrófilos (cels/mm <sup>3</sup> )	Informação personalizada	Informar o valor absoluto de neutrófilos no hemograma da admissão na UTI.
55	Linfócitos (cels/mm <sup>3</sup> )	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de linfócitos no hemograma da admissão na UTI.
56	Plaquetas (cels/mm <sup>3</sup> )	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de plaquetas no hemograma da admissão na UTI.
57	Bilirrubina total (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da bilirrubina total no exame de admissão na UTI.
58	Creatinina (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de creatinina no exame de admissão na UTI.
59	D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de D-dímero no exame de admissão na UTI.
59.1	Valor de referência do D-dímero (ng-mL)	Informação personalizada	
60	Ferritina (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ferritina no exame de admissão hospitalar.
61	Lactato	Informação personalizada	Informar o valor de lactato no exame de admissão na UTI.
61.1	Unidade lactato	Informação personalizada	Informar a medida de lactato registrado no item anterior (mmol/L ou mg/dL) usada no exame de admissão na UTI. Caso o valor de lactato não esteja disponível nos exames de admissão hospitalar, selecionar a opção: 3-Não se aplica.
62	PCR (mg/L)	Informação personalizada	Informar o valor de PCR no exame de admissão na UTI.
63	PTTa (segundos) / controle	Informação personalizada	Informar o valor de PTTa no exame de admissão na UTI.
64	RNI	Informação personalizada	Informar o valor de RNI no exame de admissão na UTI.
65	Sódio (mmoL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de sódio no exame de admissão na UTI.
66	TGO/AST (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGO/AST no exame de admissão na UTI.
67	TGP/ALT (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGP/ALT no exame de admissão na UTI.

68	Troponina	Informação personalizada	Informar o valor de troponina no exame de admissão na UTI.
68.1	Valor de referência da troponina	Informação personalizada	Informar o valor máximo de referência do exame de troponina coletado.
69	Ureia (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ureia no exame de admissão na UTI.
70	pH	Informação personalizada	Informar o valor de pH no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.1	pCO <sub>2</sub> arterial	Informação personalizada	Informar o valor de pCO <sub>2</sub> no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.2	pO <sub>2</sub> arterial	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de pO <sub>2</sub> no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.3	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Informação personalizada	Informar o valor de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.4	FiO <sub>2</sub> (no momento da coleta da gasometria)*	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de FiO <sub>2</sub> no momento da coleta do exame de gasometria arterial da admissão na UTI. <b>Este dado é essencial ao cálculo da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, portanto, é muito importante tentar obtê-lo.</b>

#### 25- Formulário 6: Intervenções terapêuticas

Intervenções terapêuticas			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
71	Terapias utilizadas durante a internação	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às terapias utilizadas durante todo o período da internação, desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito (aceita respostas múltiplas): 1-Antibiótico para infecção nosocomial; 2-Anticoagulante; 3-Antifúngico; 4-Bloqueador neuromuscular (exceto para intubação)**; 5-Corticoide oral ou venoso; 6-Coticoide inalatório; 7-Nenhuma das anteriores.
71.1	Qual anticoagulante?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Anticoagulante” no item 128, Selecionar a opção referente a qual anticoagulante foi utilizado: 1 – Heparina não fracionada; 2 – Heparina de baixo peso molecular; 3 – Fondaparinux; 4- Varfarina; 5- Outros.
71.1.1	Dose heparina não fracionada*	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica (aceita mais de uma marcação)
71.1.1.1	Data de início heparina não fracionada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.1.2	Data de término heparina não fracionada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.2	Dose heparina baixo peso molecular <sup>a</sup>	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica (aceita mais de uma marcação)

71.1.2.1	Data de início heparina baixo peso molecular	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.2.2	Data de término heparina baixo peso molecular	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.3	Dose fondaparinux <sup>†</sup>	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica (aceita mais de uma marcação)
71.1.3.1	Data de início fondaparinux	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.3.2	Data de término fondaparinux	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.4	Data de início varfarina	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Varfarina” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.5	Data de término varfarina	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Varfarina” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.6	Qual outro anticoagulante?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, descreva qual outro anticoagulante.
71.1.6.1	Data de início outro anticoagulante	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.6.2	Data de término outro anticoagulante	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.2	Como foi usado o bloqueador neuromuscular?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “bloqueador neuromuscular”, escolher: 1- Bolus; 2- Infusão contínua; 3 Não foi possível recuperar a informação.
71.2.1	Por quantos dias o bloqueador neuromuscular foi usado em infusão contínua?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado que o bloqueador foi usado em infusão contínua, anotar quantos dias.
71.3	Qual corticoide?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “corticoide” no item 128, marcar se o corticoide usado foi: 1-Dexametasona, 2-Hidrocortisona; 3-Metilprednisolona; 4-Prednisona ou prednisolona; 5-Outro (aceita múltiplas respostas).
71.3.1	Data de início do corticoide	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “corticoide” nas terapias usadas durante a internação, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.3.2	Tempo de uso do corticoide (dias)	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “corticoide” nas terapias usadas durante a internação, preencher com o tempo de uso do corticoide em dias. Se paciente teve usado dois ou mais corticoides diferentes, somar o tempo e inserir o tempo total. O dia inicial conta como dia 1.
71.3.3	Dose de dexametasona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “dexametasona”, calcular dose diária

71.3.4	Dose de hidrocortisona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “hidrocortisona”, calcular dose diária
71.3.5	Dose de metilprednisolona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “metilprednisolona”, calcular dose diária

71.3.6	Dose de prednisona ou prednisolona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “prednisona ou prednisolona”, calcular dose diária
71.3.7	Qual outro corticoide?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado “outro corticoide”, informar qual
71.3.7.1	Dose do outro corticoide (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado “outro corticoide”, calcular dose diária
72	Terapêutica instituída específica para COVID-19	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às terapias utilizadas durante todo o período da internação (aceita respostas múltiplas): 1-Antibiótico na fase aguda da Covid-19; 2 – Imunoglobulina; 3 – Plasma convalescente; 4 – Remdesivir; 5- Sarilumab;6 – Tocilizumab; 7 – Outro. Qual?; 8-Nenhuma.
72.1	Descreva outra terapêutica específica utilizada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Outra – qual?” em “Terapia específica para COVID-19”, descreva a outra terapêutica específica utilizada.
73	Cuidados suportivos	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes aos cuidados suportivos realizados durante todo o período da internação, desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito: 1-Aminas vasoativas; 2-ECMO; 3-Fisioterapia respiratória; 4-Fisioterapia motora; 5-Posição prona espontânea (não intubado); 6-Posição prona enquanto intubado; 7-Ressuscitação volêmica; 8-Ventilação mecânica não invasiva; 9-Nenhum dos anteriores
73.1	Data e hora de início da ECMO	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, anotar data e hora de início
73.2	Data e hora da indicação da ECMO	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, anotar data e hora de registro da indicação de ECMO
73.3	Data de término ECMO	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, anotar data da última sessão de ECMO
73.4	Houve complicações da ECMO?	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, preencher com a opção sim ou não
73.4.1	Qual complicação da ECMO?	Condicionada	Se assinalado “sim” na variável anterior, descrever qual complicação
74	Definição de cuidados paliativos para o paciente	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
74.1	A indicação de cuidados paliativos estava estabelecida à admissão hospitalar?	Obrigatória	Se assinalado “sim” na variável anterior, informar se a indicação estava estabelecida à admissão hospitalar”1 -Sim 2- Não; 3- Não está claro

\* **Dose de heparina não fracionada (HNF):** São consideradas doses **profiláticas** HNF 5.000UI subcutânea (SC) de 12/12h ou de 8/8h. A dose **terapêutica**, em geral, é administrada de acordo com o peso do paciente, em bomba de infusão contínua, com monitoramento do PTTa. Excepcionalmente, há dose terapêutica de 320UI/Kg de peso ataque e 250IU/Kg de peso de 12/12h SC, sem monitoramento do PTTa.

<sup>a</sup> **Dose de heparina de baixo peso molecular:** São exemplos de dose **profilática:** enoxaparina 40mg SC 24/24h ou dalteparina 5000UI 24/24h. São exemplos de dose **terapêutica:** enoxaparina 1mg/Kg de peso SC

12/12h ou 1,5mg/Kg de peso 24/24 horas; dalteparina 200UI/Kg SC 24/24 horas. A dose terapêutica pode sofrer ajuste se há insuficiência renal.

<sup>†</sup> **Dose de fondaparinux:** a dose profilática de fondaparinux é 2,5mg SC 24/24 horas. A dose terapêutica depende do peso, sendo 5mg se <50Kg, 7,5mg se 50-100Kg, 10mg se >100Kg, SC, 24/24h.

\*\*\*Bloqueadores neuromusculares: Uso de drogas bloqueadoras neuromusculares como Cisatracúrio, Atracúrio, Pancurônio, Rocurônio, Vecurônio, Succinilcolina, **EXCETO** para procedimento de intubação orotraquel, ou seja, não marcar a opção se o uso tiver sido para proceder a intubação do paciente. Selecionar se o a droga foi usada em bomba de infusão contínua ou em bolus. Se a administração foi em bomba de infusão contínua, descrever o número de dias de tratamento com a droga.

## 26- Momento 3: Alta/óbito

### Formulário 7: Desfechos

Desfechos			
	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
75	Data alta hospitalar/óbito/Transferência	Obrigatória	Preencher com a data de alta hospitalar do paciente ou do óbito no formato DD/MM/YYYY.
75.1	Houve transferência para outra instituição?	Obrigatória	Assinalar: 1-Sim, hospital de maior complexidade; 2-Sim, hospital de menor complexidade; 3-Instituição de longa permanência; 4-Outro; 5-Não (Apenas 1 opção de resposta)
75.1.1	Qual instituição	Obrigatória/ Condicionada	Se a resposta for 1 ou 2 no item anterior, descrever a instituição de transferência.

76	Houve necessidade de ventilação mecânica invasiva?	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a necessidade de ventilação mecânica.
76.1	Data da intubação	Condicionada	Abre se marcado “sim” na variável “Houve necessidade de ventilação mecânica?”, preencher com a data da primeira intubação.
76.2	Tempo de ventilação mecânica (dias)	Obrigatória/ Informação personalizada	Se a resposta for sim em relação ao item anterior, preencher com a quantidade de dias que o paciente permaneceu em ventilação mecânica.
77	Houve necessidade de traqueostomia? <sup>†</sup>	Obrigatória	Responder sim ou não
78	Houve necessidade de terapia renal substitutiva (diálise)? <sup>†</sup>	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a necessidade de diálise durante internação.
78.1	Data da primeira diálise	Condicionada	A variável estará disponível se estiver marcado “sim” na variável “Houve necessidade de terapia renal substitutiva (diálise)?”. Preencher com a data da primeira sessão de hemodiálise.
79	Intercorrências durante internação? <sup>‡</sup>	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às intercorrências durante todo o período da internação, desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito (aceita respostas múltiplas): 1-Arritmia; 2-Bronquiolite obliterante com pneumonia (verificar na tomografia de tórax); 3-Choque séptico; 4-Insuficiência cardíaca aguda (nova ou crônica descompensada); 5-Infecção nosocomial; 6-Infarto agudo do miocárdio; 7-Injúria renal aguda; 8-Miocardite; 9-Pericardite; 10-Hemorragia; 11-Síndrome de angústia respiratória do adulto; 12-Trombose vascular; 13-Outra; 14-Nenhuma.
79.1	Qual arritmia?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “1-Arritmia” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a(s) opção(ões) referentes às alterações do ritmo eletrocardiográficos presentes durante a internação, entre: 1-Fibrilação/flutter atrial; 2-BAV com necessidade de marcapasso; 3-Ritmo atrial multifocal; 4 - Taquicardia supraventricular; 5-Taquicardia ventricular monomórfica; 6-Taquicardia ventricular polimórfica; 7-Outra.
79.2	Qual o sítio da hemorragia?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Hemorragia” em “Intercorrências durante a internação”, preencher o sítio da hemorragia.
79.2.1	Qual a gravidade da hemorragia? <sup>‡</sup>	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Hemorragia” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a opção referente à gravidade da hemorragia: 1 – Grave; 2 – Não grave, clinicamente relevante; 3 – Não grave. <sup>‡</sup>
79.3	Qual tipo de evento tromboembólico?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Trombose vascular” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a opção referente ao tipo de evento tromboembólico: 1 – TVP; 2 – TEP; 3 – Trombose arterial. 4, Trombose venosa cerebral 5, Trombose mesentérica
79.4	Qual outra complicação?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Outra” em “Intercorrências durante a internação”, descrever a outra complicação apresentada.

80	Complicação gestacional?	Obrigatória/ Condicionada	Se gestante informada no formulário inicial, esta e as seguintes perguntas estarão disponíveis. Selecionar a opção sim ou não.
80.1	Qual complicação gestacional?	Obrigatória/ Condicionada	Selecionar complicações (aceita mais de uma resposta): 1- Aborto; 2-Gravidez ectópica; 3-Pré-eclâmpsia; 4- Eclâmpsia; 5-HELLP síndrome; 6-Hemorragia no parto ou puerpério;7- Histerectomia, 8-Infecção puerperal; 9-Outra
80.2	Qual outra complicação gestacional?	Informação personalizada	Se marcar “outra” em complicação gestacional, registrar qual.
80.3	Parto durante a internação?	Obrigatória/ Condicionada	Se gestante, informar se houve parto na internação.o Selecionar a opção sim ou não.
80.4	Via de parto	Obrigatória/ Condicionada	Se houver parto, assinalar a via de parto: vaginal ou cesariana.
80.5	Nascido vivo?	Obrigatória/ Condicionada	Se houver parto, abre a pergunta se nascido vivo. Selecionar a opção sim ou não.
80.6	Peso RN (recém- nascido) (g) ao nascer	Informação personalizada	Se houver parto, registrar o peso ao nascer
80.7	APGAR primeiro minuto	Informação personalizada	Se houver parto, registrar o Apgar no primeiro minuto. Escore clínico originado da avaliação: esforço respiratório, frequência cardíaca, irritabilidade reflexa, tônus muscular, cor da pele. Tomado no primeiro minuto de vida por profissional de saúde
80.8	APGAR quinto minuto	Informação personalizada	Se houver parto, registrar o Apgar no primeiro minuto. Escore clínico originado da avaliação: esforço respiratório, frequência cardíaca, irritabilidade reflexa, tônus muscular, cor da pele. Tomado no quinto minuto de vida por profissional de saúde
81	Óbito	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.

\* **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica

<sup>α</sup> **Falência de extubação:** registro em prontuário de falência no procedimento de extubação.

<sup>†</sup> **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (exclui-se, portanto, dialíticos prévios).

<sup>‡</sup> Considere a seguinte definição para as intercorrências durante a internação:

1. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminos e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.
2. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou escore proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis*  $\geq 5$ , que será calculado automaticamente a partir das informações preenchidas no

formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-  
dímero, coagulograma e fibrinogênio.

3. **Insuficiência cardíaca aguda:** nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida.
4. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.
5. **Infarto agudo do miocárdio:** registro em prontuário de infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo.
6. **Injúria renal aguda:** diagnóstico de injúria (ou insuficiência) renal aguda registrado em prontuário, ou aumento de pelo menos 0,3 mg/dL na creatinina, em relação à creatinina basal.
7. **Miocardite:** diagnóstico de miocardite registrado em prontuário.
8. **Pericardite:** diagnóstico de pericardite registrado em prontuário.
9. **Hemorragia:** registro em prontuário de complicação(ões) hemorrágica(s). Descrever o sítio de hemorragia (79.2). A(s) complicação(ões) hemorrágica(s) pode(m) ser classificada(s) como (79.3):
  - a. **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitoneal, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de  $>2$  g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de  $>2$  unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.
  - b. **Hemorragia não grave, clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.
  - c. **Hemorragia não grave:** não atende nenhum critério anterior.
10. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em prontuário, mediante gasometria arterial com relação  $pO_2/FiO_2 < 200$  em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar.
11. **Trombose vascular:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).
12. **Complicações gestacionais:**

- 1-**Aborto**: interrupção da gestação antes da 20ª semana de Idade gestacional.
- 2-**Gravidez ectópica (GE)**: selecionar esta opção caso haja descrição no prontuário de gestação que se desenvolve fora da cavidade uterina.
- 3-**Pré-eclâmpsia**: descrição no prontuário de pré-eclâmpsia (PE).
- 4- **Eclâmpsia**: descrição no prontuário de eclâmpsia.
- 5-**HELLP síndrome**: descrição no prontuário de síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia).
- 6-**Hemorragia no parto ou puerpério**: perda excessiva de sangue após o parto, que tenha sido descrita no prontuário.
- 7- **Histerectomia**: procedimento de retirada do útero em pós-parto em decorrência de complicações do parto, conforme descrição em prontuário.
- 8-**Infecção puerperal**: qualquer infecção do trato genital ocorrida durante o puerpério. Exemplos: endometrite, infecção da episiotomia (EPIS) ou das lacerações vaginais, infecção de sítio cirúrgico.

## ANEXO C – Parecer consubstanciado da CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID-19)

**Pesquisador:** Milena Soriano Marcolino

**Área Temática:**

**Versão:** 20

**CAAE:** 30350820.5.1001.0008

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 7.454.364

#### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas sobre o Projeto de Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_2157419\_E19.pdf de 24/01/2025) e do Projeto Detalhado.

#### INTRODUÇÃO

Coronavírus é o nome dado a um grupo de vírus RNA, com alta capacidade de mutação e estrutura microscópica com espículas, parecida com uma coroa (1). É uma grande família encontrada em animais como porcos, camelos, morcegos e gatos. Alguns desses vírus conseguem, através de mutações, atravessar a barreira interespecie, infectando os humanos. Em 1937 foram isolados os primeiros coronavírus humanos. Até dezembro de 2019, havia seis diferentes coronavírus isolados capazes de infectar os seres humanos e de causar respiratórias de diferentes gravidades (1). Entretanto, em dezembro de 2019, descreveu-se pela primeira vez o SARS-CoV-2 (2). Infecções provenientes do SARS-CoV-2, chamadas COVID-19, rapidamente se alastraram pelo mundo. Até dia 7 de abril de 2020, tivemos mais de 1.428.428 casos ao redor do mundo e mais de 82.020 mortes pela COVID-19 (3). Os países mais acometidos são: Estados Unidos, Espanha e Itália, com seus respectivos números de casos

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

confirmados: 398.185, 141.942, 135.586 (Situation report, World Health Organization) (4). No Brasil, até dia 6 de abril de 2020, temos 14.034 casos confirmados e 686 mortes até o momento, sendo 304 no estado de São Paulo e 71 no estado do Rio de Janeiro. No dia 20 de março de 2020, todo o país foi considerado como transmissão comunitária (Ministério da Saúde) (5). Dados do Brasil ainda são escassos e limitados. A análise da incidência de mortalidade e complicações, além da análise de fatores relacionados à ocorrência dos desfechos têm grande importância para profissionais da linha de frente, gestores e para a Saúde Pública. Nenhum estudo foi realizado até o momento com os pacientes confirmados pelo vírus no Brasil. Dessa forma, objetiva-se com esse estudo, a análise de casos confirmados da doença, a fim de observa-se padrões e peculiaridades da dinâmica e progresso natural da doença no cenário brasileiro. Como objetivo específico, tem-se gerar informações sobre custo real e seus determinantes do manejo de pacientes com SARS-COV-2 para subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar.

### HIPÓTESES

1. Questão - As descrições apresentadas na literatura internacional sobre infecções pelo novo coronavírus 2019 são aplicáveis para a realidade brasileira?

Hipótese - As descrições apresentadas na literatura acadêmica existentes sobre o perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com o novo coronavírus 2019 e admitidos em hospitais brasileiros são diferentes, fator que faz fundamental a consideração das peculiaridades brasileiras durante o rastreio, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade.

2. Questão - Quais os principais sintomas apresentados pelos pacientes soropositivos para o SARS-CoV-2 brasileiros, em especial, dos pacientes admitidos nas diferentes unidades federativas do Brasil?

Hipótese - As manifestações clínicas mais comuns nos pacientes brasileiros associados testados para o coronavírus estão relacionadas a febre, mialgia, sintomas respiratórios e cefaleia.

3. A mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospital com COVID-19 é semelhante à descrita na literatura?

Hipótese - O perfil de mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospitais brasileiros com COVID-19 não é semelhante à apresentada na literatura.

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

4. Qual o custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 considerando as comorbidades dos pacientes?

Hipótese - O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 tem variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes.

5. É possível subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar?

Hipótese - O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 e os desfechos esperados têm variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes e podem ser analisados de forma conjunta para subsidiar estratégias e reembolso em formato de bundled.

### METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional, baseado na coleta de dados de pacientes confirmados com doença causada pelo novo coronavírus 2019 (SARSCoV-2), por sorologia ou RT-PCR. A coleta de dados poderá ser realizada por dois métodos: 1. Análise retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos) e 2. Análise prospectiva dos pacientes internados nos respectivos centros hospitalares (análise e extração diária da evolução dos pacientes hospitalizados). Ademais, diante da existência de sistemas de notificação compulsória do Ministério da Saúde, dados adicionais poderão ser obtidos por esta plataforma mediante solicitação formal a esta instituição estadual (Secretarias Estaduais de Saúde). A vigência dos dados será de 12 meses consecutivos/retrospectivos, avaliando-se possíveis variações sazonais. Os dados coletados serão vinculados a protocolos pré-estabelecidos de atendimentos, típicos de atendimento de clínica médica ou pediátrica, em que é identificado sexo, idade, queixa principal, história da moléstia atual, comorbidades prévias, sintomas associados, história epidemiológica ou de viagem, avaliação primária laboratorial (exames sanguíneos como hemograma, proteína-C reativa, dímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica, terapêutica implementada e desfechos (mortalidade, síndrome da angústia respiratória do adulto, complicações cardiovasculares, complicações hemorrágicas, eventos tromboembólicos, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, infecção nosocomial, necessidade de terapia intensiva, ventilação mecânica e terapia renal substitutiva, falência de extubação). Além disso, dados associados a exame físico presentes nos prontuários ou obtidos pelos integrantes do grupo de pesquisa serão obtidos. Para a análise de custos e

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

proposição de modelo de remuneração, a orientação da literatura sobre condução de estudos de microcusteio, permitindo a análise em nível individual por paciente, e uso do método de custeio baseado em atividades e tempo serão seguidos para estruturar a coleta de dados (6-8). A partir do mapeamento da jornada do paciente, desde a chegada na emergência ou hospital de campanha até a alta ou o óbito, os dados de consumo de recursos (profissionais, estrutura hospitalar, materiais e medicamentos), serão coletados de forma retrospectiva pela revisão de registros de evoluções clínicas e bases de dados administrativos das instituições. Também serão coletados os dados de investimentos específicos em equipamentos para preparar as estruturas hospitalares no atendimento dos pacientes com SARS-COV-2, e de necessidade de reestruturações de práticas de controle de qualidade e segurança, vigilância e esterilização de equipamentos e ambiente. O Formulário I apresenta a orientação para coleta de dados de custos de cada unidade nos hospitais, investimentos de capital realizados para o tratamento do COVID-19, remuneração atualizada e escala de profissionais especiais para o atendimento hospitalar dos pacientes e o Formulário II a orientação para coleta de dados de consumo de recursos em nível individual por paciente. O Formulário I deverá ser respondido por gestor da instituição que será convidado a colaborar com a pesquisa, sendo o aceite o convite o consentimento do profissional em participar da pesquisa. O Formulário II deve ser utilizado por pesquisador interno da instituição para a coleta de dados em prontuário de forma retrospectiva. Ressalta-se que dados de identificação dos pacientes não serão obtidos em momento nenhum do estudo.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse estudo pacientes com COVID-19 confirmada (testes serológicos de RT-PCR ou teste sorológico), admitidos em hospitais brasileiros. Faremos a inclusão de todos os pacientes diagnosticados, independente de faixa etária, perfil de comorbidades previamente diagnosticadas, assim como rede hospitalar admitida (pública ou privada).

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Eventos médicos associados a outras enfermidades infectocontagiosas, como influenza e dengue, não serão contabilizados nesse estudo.

### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Determinar o perfil clínico, laboratorial, radiológico, prática terapêutica e mortalidade de

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

pacientes confirmados com infecção do novo coronavírus 2019 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil.

Identifica, avaliar desfechos primários como mortalidade, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de hospitalização, duração em ventilação mecânica e terapia renal substitutiva.

### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- I. Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto, miocardite e outras complicações cardiovasculares, necessidade de ventilação mecânica e terapia intensiva, além de dias de terapia intensiva em pacientes admitidos nos centros hospitalares parceiros;
- II. Obter e comparar dados dos eventos relacionados aos dados obtidos com dados apresentados na literatura internacional.
- III. Gerar informações sobre custo real e seus determinantes do manejo de pacientes com SARS-COV-2 para subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar.
- IV. Derivar e validar escores prognósticos para mortalidade, necessidade de terapia renal substitutiva e tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos e laboratoriais.
- V. Analisar desfechos e fatores prognósticos em subgrupos de interesse, como gestantes, crianças, pacientes oncológicos, pacientes com história de transplante prévio, pacientes com miocardiopatia chagásica, pacientes com manifestações neurológicas e pessoas vivendo com HIV/Aids.
- VI. Realizar a validação externa do escore ABC2-SPH desenvolvido em etapa anterior deste estudo ([doi.org/10.1101/2021.02.01.21250306](https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250306)) em pacientes admitidos em UTI.
- VII. Identificar características hospitalares associadas a mau prognóstico em pacientes com COVID-19.
- VIII. Realizar comparação entre a utilização da análise estatística tradicional e a aprendizagem de máquina para a elaboração de modelos para predição de mortalidade causada pelo COVID-19.
- IX. Comparar o perfil clínico, laboratorial, radiológico e complicações de pacientes confirmados com COVID-2019 no ano de 2020, com o perfil dos anos subsequentes;
- X. Avaliar a incidência dos diferentes sintomas da forma pós-aguda da COVID-19 em pacientes

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

que receberam alta das instituições parceiras.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

#### **RISCOS**

Os riscos em que a pesquisa está relacionada são descritos nos tópicos a seguir, assim como medidas atenuantes respectivas:

I. Possibilidade de extravio e furto de dados; medida resolutiva: informações pessoais/tematicamente identificáveis não serão permanentemente armazenadas em drivers manuais, celulares smartphones ou laptops, exceto em casos em que tais dados estejam submetidos à encriptação. Ademais, os conjuntos de dados obtidos e armazenados serão memorizados em um servidor institucional seguro, inacessível ao público em geral.

II. Risco à imagem de pessoas físicas (passageiros/pacientes) atrelados a pesquisa; medida resolutiva: cada indivíduo de pesquisa receberá um código de caso (Record Locator Number- RLN), estruturado da seguinte forma:

1. Sigla da Instituição médica
2. Número contínuo do caso
3. Cidade em que o paciente foi admitido. Ressalta-se que a obtenção de dados pessoais retroativos, vinculados aos pacientes do estudo encontra-se respaldada na Lei 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei 12.965, de 23 de abril de 2014.

Os resultados da pesquisa serão tornados públicos ao final do projeto, através de publicações nacionais, internacionais e relatórios às classes médicas, ao Ministério da Saúde e à Anvisa.

#### **BENEFÍCIOS**

Mormente, vale destacar que os benefícios associados com a execução deste projeto científico são múltiplos.

1. Desenvolvimento de literatura específica e fidedigna Inicialmente, frente a lacuna literária detectada, espera-se desenvolver referências bibliográficas confiáveis e que reflitam a realidade brasileira, considerando todas as singularidades nacionais.
2. Análise da realidade epidemiológica brasileira e delineamento de atendimento emergencial aos pacientes infectados pelo COVID-19 Concomitantemente, deseja-se conhecer o cenário existente de pandemia, auxiliando as instituições relacionadas com eventos relacionados à saúde em doenças infectocontagiosas na elaboração de medidas preventivas, protocolos de atendimento e melhor treinamento da equipe (médicos e outros profissionais de saúde) nas

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

intercorrências existentes.

3. Promoção de práticas educativas e de formação De forma similar, almeja-se a consolidação de campanhas informativas para diversas camadas populacionais (e seus nichos epidemiológicos), em parceria com o Conselho Federal de Medicina e universidades públicas e privadas, a fim de treinar profissionais da saúde para o atendimento de casos de COVID-19 no Brasil.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**EMENDA 19**

Justificativa: inclusão dos seguintes pontos:

- No tópico "Metodologias propostas"

A fim de disseminar as evidências encontradas e combater a desinformação, serão realizados eventos científicos direcionados à acadêmicos e profissionais da saúde, bem como à população geral. Serão selecionados acadêmicos da área da saúde para compor a equipe de organização destes eventos, que terão a percepção acerca de sua participação avaliada, com o intuito de contribuir com a formação de profissionais, não apenas com habilidades técnicas para o atendimento de casos de COVID-19, mas com habilidades interpessoais, éticas, e de gestão. A percepção dos acadêmicos será avaliada de forma qualitativa por meio de um questionário semiestruturado desenvolvido via Google Forms® e enviado por e-mail. O instrumento incluirá questões em escala Likert (discordo totalmente, discordo, nem concordo nem discordo, concordo, concordo totalmente) e questões abertas, contendo os seguintes domínios: perfil demográfico e acadêmico, objetivos educacionais e desenvolvimento profissional, e reflexões sobre o processo colaborativo e habilidades interpessoais desenvolvidas durante o evento.

- No subtópico "Benefícios", item 3. Promoção de práticas educativas e de formação.

Além disso, espera-se contribuir com o desenvolvimento de habilidades (técnicas, interpessoais, éticas e de gestão) de acadêmicos da área da saúde por meio de sua participação na organização de eventos científicos para disseminar informações qualificadas e combater a desinformação.

- Atualização do cronograma de execução, devido a atrasos na coleta de dados no Hospital Sofia Feldman devido à dificuldades internas da instituição (finalizada em outubro de 2024), atrasos em análises de dados e escrita de artigos.

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

O documento submetido foi:

1. Projeto Detalhado - arquivo "E19\_Brochura.pdf", de 24/01/2025.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram observados óbices éticos na emenda proposta.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2157419_E19.pdf	24/01/2025 11:29:31		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	E19_Carta.pdf	24/01/2025 11:28:25	Milena Soriano Marcolino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	E19_Brochura.pdf	24/01/2025 11:20:52	Milena Soriano Marcolino	Aceito
Folha de Rosto	FRA.pdf	07/04/2020 22:12:43	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.454.364

BRASILIA, 27 de Março de 2025

---

**Assinado por:**  
**Lais Alves de Souza Bonilha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 5º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

## ANEXO D – Artigo publicado

de Moraes et al. *BMC Infectious Diseases* (2024) 24:1052  
<https://doi.org/10.1186/s12879-024-09865-1>

BMC Infectious Diseases

## RESEARCH

## Open Access



# Comprehensive statistical analysis reveals significant benefits of COVID-19 vaccination in hospitalized patients: propensity score, covariate adjustment, and feature importance by permutation

Eduardo Villela de Moraes<sup>1\*</sup>, Magda Carvalho Pires<sup>2</sup>, Amanda Abrantes Abreu Costa<sup>1</sup>, Aline Gabrielle Sousa Nunes<sup>3</sup>, Caroline Lopes de Amorim<sup>4</sup>, Euler Roberto Fernandes Manenti<sup>5,6</sup>, Fernanda Barbosa Lucas<sup>7</sup>, Fernanda d'Athayde Rodrigues<sup>8</sup>, Fernando Anschau<sup>9,10</sup>, Guilherme Fonseca do Nascimento<sup>11</sup>, Giovanna Grunewald Vietta<sup>12</sup>, Jessica Fernandes Benavides Moreira<sup>13</sup>, Karen Brasil Ruschel<sup>5,6,14</sup>, Monica Aparecida Costa<sup>15</sup>, Pamela Andrea Alves Duraes<sup>16</sup>, Pedro Augusto Van Der Sand Germani<sup>17</sup>, Priscilla Pereira dos Reis<sup>18</sup>, Rochele Mosmann Menezes<sup>19</sup>, Leonardo Chaves Dutra da Rocha<sup>11,20</sup>, Marcos André Gonçalves<sup>21</sup>, Unai Tupinambas<sup>1</sup> and Milena Soriano Marcolino<sup>1,14,22</sup>

## Abstract

**Background** COVID-19 vaccines effectively prevent infection and hospitalization. However, few population-based studies have compared the clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 using advanced statistical methods. Our objective is to address this evidence gap by comparing vaccinated and unvaccinated patients hospitalized for COVID-19.

**Methods** This retrospective cohort included adult COVID-19 patients admitted from March 2021 to August 2022 from 27 hospitals. Clinical characteristics, vaccination status, and outcomes were extracted from medical records. Vaccinated and unvaccinated patients were compared using propensity score analyses, calculated based on variables associated with vaccination status and/or outcomes, including waves. The vaccination effect was also assessed by covariate adjustment and feature importance by permutation.

**Results** From the 3,188 patients, 1,963 (61.6%) were unvaccinated and 1,225 (38.4%) were fully vaccinated. Among these, 558 vaccinated individuals were matched with 558 unvaccinated ones. Vaccinated patients had lower rates of mortality (19.4% vs. 33.3%), invasive mechanical ventilation (IMV-18.3% vs. 34.6%), noninvasive mechanical ventilation (NIMV-10.6% vs. 22.0%), intensive care unit admission (ICU-32.0% vs. 44.1%) vasoactive drug use (21.1% vs. 32.6%),

\*Correspondence:  
 Eduardo Villela de Moraes  
[eduardohmob@gmail.com](mailto:eduardohmob@gmail.com)

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

dialysis (8.2% vs. 14.7%) hospital length of stay (7.0 vs. 9.0 days), and thromboembolic events (3.9% vs. 7.7%),  $p < 0.05$  for all. Risk-adjusted multivariate analysis demonstrated a significant inverse association between vaccination and in-hospital mortality (adjusted odds ratio [aOR] = 0.42, 95% confidence interval [CI]: 0.31–0.56;  $p < 0.001$ ) as well as IMV (aOR = 0.40, 95% CI: 0.30–0.53;  $p < 0.001$ ). These results were consistent in all analyses, including feature importance by permutation.

**Conclusion** Vaccinated patients admitted to hospital with COVID-19 had significantly lower mortality and other severe outcomes than unvaccinated ones during the Delta and Omicron waves. These findings have important implications for public health strategies and support the critical importance of vaccination efforts, particularly in low-income countries, where vaccination coverage remains suboptimal.

**Keywords** COVID-19, SARS-CoV-2, Hospitalizations, Brazil, Vaccine, Severe illness, Mortality, Propensity score, Machine learning

## Background

SARS-CoV-2 has infected more than 774 million patients, with more than seven million deaths worldwide [1]. One landmark of the COVID-19 pandemic was the effort to develop and distribute effective vaccines against the virus. Vaccination campaigns have been a key component of public health strategies worldwide to mitigate the impact of the COVID-19 pandemic and are one of the key factors responsible for controlling the disease [2]. Over 13.5 billion doses of immunizers have been administered worldwide, 67% of the total population is vaccinated with a complete primary series of COVID-19 vaccines, and only 32% receive a booster dose [1].

Since the end of 2020, several vaccines have been developed and approved for use [3]. Available COVID-19 vaccines effectively prevent symptomatic SARS-CoV-2 infection, COVID-19-related hospitalization, and death [4]. The benefit has been sustained even with the frequent emergence of new genetic variants of SARS-Cov-2 throughout the pandemic [5–8].

Brazil faced significant challenges during the COVID-19 pandemic, emerging as one of the most heavily affected countries globally in the number of cases and deaths [9]. In January 2021, the country began a national vaccination campaign against COVID-19. Since then, over 518 million doses of vaccines have been distributed and administered nationwide [10]. Currently, approximately 80.2% of Brazilians over six months of age are fully vaccinated. A particularity of the national vaccination campaign was the use of three platforms of vaccines and four different immunizers: inactivated virus vaccine (CoronaVac®), viral vector vaccine (Covishield; ChAdOx1/AstraZeneca® and Ad26.COV2.S/Jansen®) and messenger RNA vaccine (BNT162b2/Pfizer®), which can be mixed after completing the basic immunization [11].

Despite the available evidence, few population-based studies have compared the clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 concerning vaccination status. This knowledge gap was even greater when an attempt was made to match vaccinated

versus unvaccinated individuals to control for confounders [12, 13]. This is of utmost importance, as most countries, including Brazil, use age and comorbidities to prioritize patients for vaccination and booster doses. Observational studies on this topic identified as a limitation the challenge of comparing outcomes between heterogeneous groups, particularly concerning age and comorbidities [14].

Therefore, this study aimed to compare the clinical characteristics and outcomes of vaccinated and unvaccinated COVID-19 in hospital patients, from 27 hospitals across five Brazilian states during the Delta and Omicron waves, using advanced statistical methods. In this study, we sought to provide the first large-scale evaluation of the effectiveness of COVID-19 vaccines implemented by the Brazilian vaccination program during the 2021–2022 period.

## Materials and methods

### Study design, setting, and subjects

This was a retrospective multicenter cohort study, a sub-study of the Brazilian COVID-19 registry, described in detail previously [15]. It was conducted in 27 hospitals from 14 cities in five states (Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, and São Paulo) (Supplementary Table S1).

The study included adult patients (aged  $\geq 18$  years) with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 [16] admitted to the participating hospitals from March 1, 2021, to August 31, 2022. Exclusion criteria were pregnancy, age under 18 years, manifestation of COVID-19 after hospitalization (where patients were admitted for reasons other than COVID-19), discharge within 24 h, transfer to non-participating hospitals, and incomplete vaccination (less than two doses).

The study period comprehended patients who had acute COVID-19 during the second (from November 2020 to December 2021) or third (from December 2021 to May 2022) pandemic waves, corresponding to Delta

and Omicron variants, respectively, based on the most predominant circulating variant in Brazil at the time [17].

#### Data collection

The data were collected from medical records by trained health professionals and undergraduate students (Medicine and Nursing), using a prespecified case report form in the Research Electronic Data Capture (REDCap) database [18, 19]. The database was hosted at the Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais [20].

Baseline variables collected included age, sex, underlying comorbidities, preadmission medications, vaccination status, clinical assessment, and laboratory data at hospital presentation. We also collected medications, interventions during hospitalization, and outcomes, as described in detail previously [21].

Vaccination status was determined based on information extracted from the patient's medical records. We recorded the total number of vaccine doses administered and the type of vaccine received, including all vaccines that were allowed and approved for use in Brazil during the study period. Patients were then categorized into two distinct groups for analysis: "unvaccinated", which included those who had received 0 doses, and "fully vaccinated", which included those who had received two or more doses of any vaccine.

#### Outcomes

The primary outcomes were hospital mortality and the need for invasive mechanical ventilation (IMV). The secondary outcomes were noninvasive mechanical ventilation (NIMV), dialysis, vasoactive drugs, thrombosis (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis), intensive care unit (ICU) admissions, days in the ICU, days on IMV, and length of hospital stay [22].

#### Statistical analysis

To account for potential confounding, covariate adjustment, and propensity score (PS) analyses were performed. The PS was estimated using a logistic regression model that incorporated all variables potentially related to the vaccination decision and/or the outcomes: age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressants) and pandemic waves.

We performed three PS methods: PS matching, inverse probability weighting (IPW), and inclusion of PS as a

covariate. PS matching was applied for all outcomes. For the primary outcome only, we additionally performed IPW and included PS as a covariate in the logistic regression models. For each method, logistic regression analyses were conducted to examine the risk of in-hospital death and IMV according to vaccination status. This was done as a crude model and by adjusting for the same variables used to generate the propensity score (a doubly robust approach). Results are expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs).

In PS matching analysis, unvaccinated patients were searched to find those with the closest PS from the vaccinated group (within 0.16 standard deviations of the logit of the propensity score on a scale from 0 to 1.00) using the MatchIt package in R software. The balance of baseline characteristics between the two groups (unvaccinated vs. fully vaccinated) was evaluated using the absolute standardized mean differences. A standardized mean difference of less than 10% indicates a well-balanced covariate between groups.

Categorical data were presented as absolute frequencies and proportions, and continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQRs). Groups were compared using the Mann-Whitney test or t-test for quantitative variables and the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables.

To better understand the influence of vaccination on the primary outcomes, we also exploited a machine learning technique based on feature importance by permutation [23]. This technique evaluates the contribution of each variable to the effectiveness of a prediction model for the outcome of interest, calculating the importance of the variable based on the reduction in the predictive capacity of the model when shuffling the values of the variables. This approach allows for the evaluation of both the effect of interactions between variables and the main impact of each characteristic in the model, with values being comparable between different outcomes and directly related to the reduction in predictive performance [24]. The most important variables for each primary outcome were extracted, regardless of whether the variable increased or decreased the probability of the outcome (maximum of ten).

The problem was formulated as a binary classification problem with two classes (outcome and non-outcome). The classifier used was XGBoost [25], with a cutoff above random 50% for each outcome to determine a good accuracy.

All analyses were performed using R software (including *tyverse*, *gtsummary*, and *MatchIt* packages, among others) and Python (including libraries such as *scikitlearn*, *numpy*, *pandas*, and *XGBoost*, among others). The significance level was set at 0.05 (two-tailed P-value < 0.05).

## Results

Overall, 3,188 patients were eligible for the study (Fig. 1). Of these, 1,225 were fully vaccinated, and 1,963 were unvaccinated. Of the 1,225 fully vaccinated patients, CoronaVac® was the most common vaccine (70.0%), followed by AstraZeneca® (24.0%), Pfizer® (5.2%), and others (0.3%). Regarding doses, 64.0% received a complete series (two doses), and 36.0% received one or more booster doses (Supplementary Table S2).

Propensity score matching randomly selected 1,116 patients: 558 fully vaccinated patients and 558 unvaccinated ones (Fig. 1). Demographic characteristics and comorbidities of both unmatched and matched groups are shown in Table 1.

### Unmatched unvaccinated vs. vaccinated

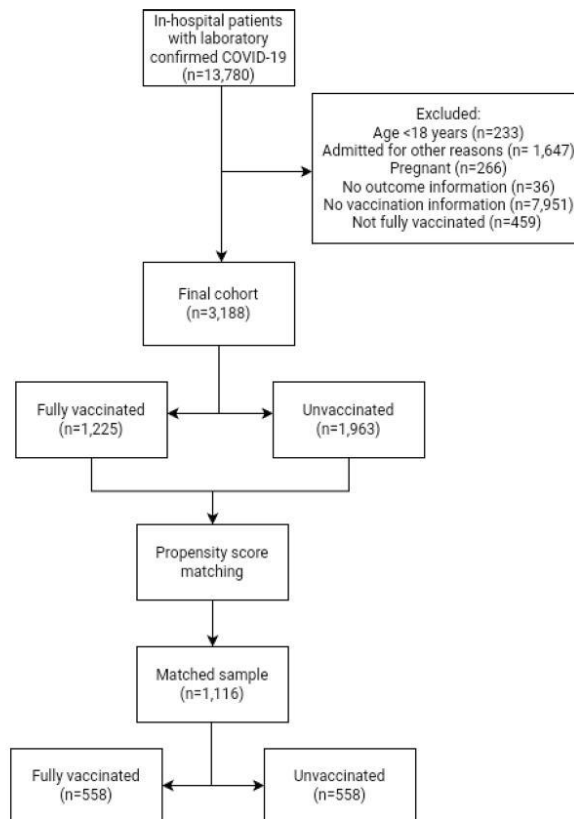
Vaccinated patients were significantly older (73 [64–81] years vs. 57 [46–68] years,  $p < 0.001$ ) and had a higher

frequency of different comorbidities, except for obesity (13.9% vs. 24.7%,  $p < 0.001$ ), when compared to unvaccinated ones (Table 1).

Vaccinated patients had lower rates of IMV (19.4% vs. 26.5%,  $p < 0.001$ ), NIMV (11.3 vs. 19.9%,  $p < 0.001$ ), and thromboembolic events (2.9% vs. 7.7%,  $p < 0.001$ ) compared to unvaccinated ones. Additionally, vaccinated patients had a shorter ICU length of stay (8.0 vs. 9.0 vs. days,  $p = 0.013$ ). There were no significant differences in mortality or other outcomes assessed (Supplementary Table S3).

### Propensity scores matching analysis

After PS matching, the two cohorts were well balanced, except for a higher frequency of chronic kidney disease in vaccinated patients (8.1% vs. 5.0%,  $p = 0.04$ ). No significant differences were observed in demographic characteristics or other comorbidities. The characteristics



**Fig. 1** Flowchart of COVID-19 patients included in the study

**Table 1** Baseline demographics and clinical characteristics: COVID-19 unmatched and matched patients

Characteristic	Unmatched <sup>a</sup> (3188)				Matched <sup>b</sup> (1116)			
	Unvaccinated(n=1963) <sup>c</sup>	Fully vaccinated (n=1225) <sup>c</sup>	SMD	p-value	Unvaccinated (558) <sup>c</sup>	Fully vaccinated (558) <sup>c</sup>	SMD	p-value
Age, years	57.0 (46.0, 68.0)	73.0 (64.0, 81.0)	-0.93	<0.001	69.0 (60.3, 77.0)	70.0 (60.0, 78.0)	0.07	0.985
Men	1062 (54.1%)	617 (50.4%)	0.07	0.040	278 (49.7%)	286 (52.6%)	0.03	0.632
<i>Comorbidities</i>								
Hypertension	971 (49.5%)	818 (66.8%)	-0.36	<0.001	368 (65.9%)	355 (63.6%)	0.05	0.415
CAD	73 (3.7%)	107 (8.7%)	-0.21	<0.001	39 (7.0%)	39 (7.0%)	0.00	>0.999
Heart failure	48 (2.4%)	155 (12.7%)	-0.39	<0.001	35 (6.3%)	49 (8.8%)	-0.10	0.112
Atrial fibrillation	31 (1.6%)	72 (5.9%)	-0.23	<0.001	24 (4.3%)	29 (5.2%)	-0.04	0.482
Stroke	39 (2.0%)	87 (7.1%)	-0.25	<0.001	23 (4.1%)	25 (4.5%)	-0.02	0.768
Asthma	120 (6.1%)	63 (5.1%)	0.04	0.252	31 (5.6%)	39 (7.0%)	-0.06	0.323
COPD	58 (3.0%)	163 (13.3%)	-0.39	<0.001	42 (7.5%)	58 (10.4%)	-0.10	0.094
Pulmonary fibrosis	5 (0.3%)	13 (1.1%)	-0.10	0.003	3 (0.5%)	5 (0.9%)	-0.04	0.726
Diabetes mellitus	467 (23.8%)	414 (33.8%)	-0.22	<0.001	186 (33.3%)	178 (31.9%)	0.03	0.609
Obesity	484 (24.7%)	170 (13.9%)	0.28	<0.001	78 (14.0%)	88 (15.8%)	-0.05	0.400
CKD	44 (2.2%)	115 (9.4%)	-0.31	<0.001	28 (5.0%)	45 (8.1%)	-0.12	0.040
Dialysis	8 (18.2%)	23 (20.0%)	-0.14	0.796	3 (0.5%)	7 (1.3%)	-0.08	0.204
Rheumatologic disease	36 (1.8%)	50 (4.1%)	-0.13	<0.001	19 (3.4%)	22 (3.9%)	-0.03	0.633
HIV	12 (0.6%)	7 (0.6%)	0.01	0.887	4 (0.7%)	3 (0.5%)	0.02	>0.999
Cancer	56 (2.9%)	88 (7.2%)	-0.20	<0.001	31 (5.6%)	36 (6.5%)	-0.04	0.529
Post-transplant	8 (0.4%)	32 (2.6%)	-0.18	<0.001	5 (0.9%)	8 (1.4%)	-0.05	0.403
Cirrhosis	3 (0.2%)	12 (1.0%)	-0.11	<0.001	3 (0.5%)	6 (1.1%)	-0.06	0.506
<i>Home medicine</i>								
Anticoagulation	59 (3.0%)	79 (6.4%)	-0.16	<0.001	33 (5.9%)	34 (6.1%)	-0.01	0.900
Oral corticosteroids	23 (1.2%)	64 (5.2%)	-0.23	<0.001	14 (2.5%)	20 (3.6%)	-0.06	0.296
Immunosuppressant	19 (1.0%)	54 (4.4%)	-0.21	<0.001	11 (2.0%)	14 (2.5%)	-0.04	0.544
<i>Waves<sup>d</sup></i>								
Second wave	1,843 (93.8%)	579 (47.3%)			438 (78.5%)	389 (69.7%)		
Third Wave	120 (6.2%)	646 (52.7%)			120 (21.5%)	169 (30.3%)		

<sup>a</sup>Unmatched<sup>b</sup>Matched: propensity score included age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressant), and waves<sup>c</sup>Values are expressed as Median (interquartile range) or n (%)<sup>d</sup>Waves: second (November 15, 2020, to December 25, 2021); third (December 26, 2021, to May 21, 2022)

Abbreviations: SMD, standardized mean difference; CAD, Coronary artery disease; COPD, Chronic obstructive Pulmonary disease; CKD, Chronic kidney disease; HIV, human immunodeficiency virus

between the two groups were comparable, with an absolute standardized mean difference of less than 10%, as shown in Table 1 and Supplementary Figure S4.

At hospital presentation, vaccinated patients had a higher ratio of arterial oxygen partial pressure to a fraction of inspired oxygen ratio (300 [233–379] vs. 285 [198–360],  $p=0.021$ ). They also received fewer antibiotics (57.5% vs. 65.9%,  $p=0.004$ ) and systemic corticosteroids (86.6% vs. 90.7%,  $p=0.03$ ) during hospitalization than unvaccinated ones (Supplementary Table S5).

In-hospital mortality (19.4% vs. 33.3%,  $p<0.001$ ) and IMV (18.3% vs. 34.6%,  $p<0.001$ ) were less frequent in vaccinated patients. They also had a lower incidence of NIMV (10.6% vs. 22.0%,  $p<0.001$ ), dialysis

(8.2% vs. 14.7%,  $p<0.001$ ), ICU admission (32.0% vs. 44.1%,  $p<0.001$ ), thromboembolic events (3.9% vs. 7.7%,  $p=0.007$ ), and vasoactive drug usage (21.1% vs. 32.6%,  $p<0.001$ ) than unvaccinated ones. Additionally, the length of hospital stay was shorter (7.0 vs. 9.0 days,  $p<0.001$ ). There were no statistically significant differences in the duration of IMV and ICU length of stay (Table 2).

#### Advanced statistical analyses

In univariable analysis of the unmatched sample, vaccinated patients had comparable rates of in-hospital mortality with an unadjusted OR of 1.06 (95% CI: 0.89–1.26,  $p=0.509$ ). After adjusting for confounding factors using

**Table 2** Outcomes during hospital stay: COVID-19 matched<sup>a</sup> patients

Outcomes	Unvaccinated (n=558) <sup>b</sup>	Fully vaccinated (n=558) <sup>b</sup>	p-value
Death	186 (33.3%)	108 (19.4%)	<0.001
IMV	193 (34.6%)	102 (18.3%)	<0.001
Days on IMV	10.0 (6.0, 17.0)	10.0 (5.0, 17.8)	0.781
NIMV	123 (22.0%)	59 (10.6%)	<0.001
Dialysis	82 (14.7%)	46 (8.2%)	<0.001
Vasoactive drugs	182 (32.6%)	118 (21.1%)	<0.001
Thromboembolic events	43 (7.7%)	22 (3.9%)	0.007
Deep vein thrombosis	11 (2.0%)	4 (0.7%)	0.069
Pulmonary embolism	33 (5.9%)	19 (3.4%)	0.047
Arterial thrombosis	0 (0.0%)	1 (0.2%)	>0.999
Admitted to ICU	245 (44.1%)	178 (32.0%)	<0.001
ICU length of stay	8.0 (5.0–17.0)	7.0 (4.0–13.8)	0.139
Hospital length of stay	9.0 (5.0–16.0)	7.0 (4.0–13.0)	0.001

<sup>a</sup>Matched: propensity score included age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressants) and pandemic waves

Waves: second (November 15, 2020, to December 25, 2021); third (December 26, 2021, to May 21, 2022)

<sup>b</sup>Values are expressed as Median (interquartile range) or n (%)

Abbreviations: IMV: invasive mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; ICU: intensive care unit

the multivariable regression model, vaccinated patients had a lower risk of in-hospital mortality, with an adjusted odds ratio (aOR) of 0.51 (95% CI: 0.40–0.64,  $p < 0.001$ ).

In all three-propensity score (PS) analyses performed (PSM, IPW, and PS as a covariate), vaccinated patients consistently demonstrated lower unadjusted odds of mortality. The benefit of vaccination became even more evident after multivariable regression (doubly robust) with adjusted odds ratios (aORs) of 0.42 (95% CI: 0.31–0.56,  $p < 0.001$ ) in PSM, 0.49 (95% CI: 0.43–0.57,  $p < 0.001$ ) in IPW, and 0.44 (95% CI: 0.34–0.57,  $p < 0.001$ ) in PS as a covariate (Fig. 2A; Supplementary Table S6).

Vaccinated patients also had lower rates of IMV in the unmatched sample, both in unadjusted and adjusted analyses. These lower IMV rates in vaccinated patients were confirmed across all PS methods performed (PSM, IPW, and PS as a covariate), in both crude and adjusted analyses (Fig. 2B; Supplementary Table S7).

The accuracy of the XGBoost model used for the permutation technique to estimate feature importance was between 63% and 93%, indicating high effectiveness (Supplementary Table S8). Vaccination was identified as a key variable associated with a decreased likelihood of death and IMV (Fig. 3A and B).

## Discussion

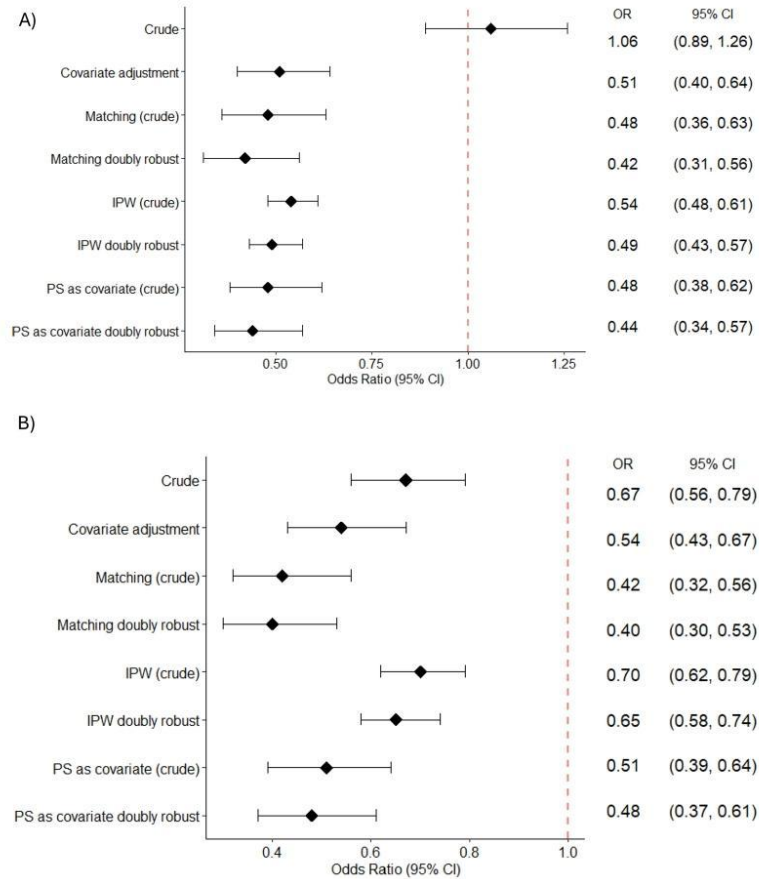
This study utilized advanced statistical methods, including propensity score, covariate adjustment, and machine learning techniques, to adjust for confounding variables within a large cohort of Brazilian inpatients. Our findings consistently demonstrated that vaccinated patients had lower rates of mortality, IMV, NIMV, dialysis, vasoactive drug use, ICU admissions, and shorter hospital lengths of stay.

Consistent with prior research, our pre-matching sample revealed that vaccinated patients were older and had a higher prevalence of multiple comorbidities, variables known to impact COVID-19 prognosis [26–29]. This imbalance was anticipated due to the prioritization strategy of the Brazilian vaccination campaign [30]. Therefore, PS matching was essential for diminishing these differences between groups. After PS matching, baseline characteristics between the two groups were well balanced, except for a higher frequency of chronic kidney disease among vaccinated patients.

Despite this imbalance, vaccinated patients had lower incidences of all primary outcomes assessed and almost all secondary outcomes, including dialysis. In our primary outcome analysis, matched vaccinated individuals exhibited an absolute difference of 13.9% in mortality, with an adjusted OR (aOR) of 0.42 (95% CI: 0.31–0.56,  $p < 0.001$ ), and 16.3% in IMV, with an aOR of 0.40 (95% CI: 0.30–0.53,  $p < 0.001$ ). These benefits were confirmed through inverse probability weighting (IPW) and propensity score as covariate analyses, further reinforcing the protective effect of vaccination.

The feature importance analysis, using machine learning approaches (XGBoost and Feature Importance by Permutation), further underscores the protective effect of vaccination against severe outcomes in hospitalized COVID-19 patients. Specifically, being vaccinated emerged as a key variable associated with a decreased probability of both mortality and the need for IMV. This finding aligns with the results from our PS analyses, which consistently showed lower adjusted odds ratios for death and IMV among vaccinated patients.

Previous studies with hospitalized patients, albeit with smaller sample sizes, have also employed PS techniques to evaluate severe outcomes among vaccinated and unvaccinated COVID-19 inpatients, and have shown various results. An Italian multicenter retrospective cohort study conducted from February 2021 to November 2021 compared 179 vaccinated adults hospitalized with COVID-19 (who received at least one dose) to 181 manually paired unvaccinated ones, using predetermined matching criteria, including age, gender, and date of hospitalization. The authors reported no significant differences in mortality (19% vs. 20%,  $p = 0.853$ ), even after multivariable logistic regression models (OR = 1.051, 95%



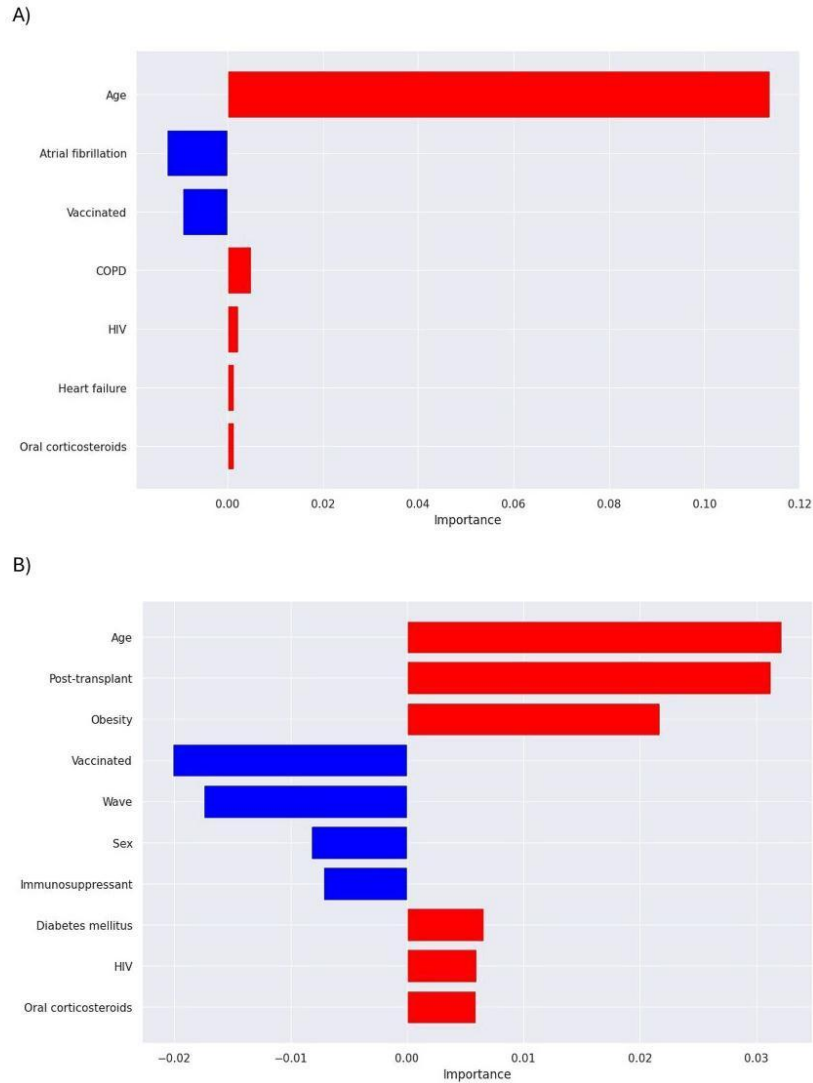
**Fig. 2** Effects of vaccination on mortality (A) and IMV (B) in an original unmatched cohort (crude), covariate adjustment, matching (PSM) (crude and doubly robust), IPW (crude and doubly robust) and PS as a covariate (crude and doubly robust). Forest plots on the log scale show unadjusted and multivariable-adjusted odds ratios (ORs; indicated by diamonds) and 95% confidence intervals (CIs; indicated by the horizontal bars). The variables included in the multivariable regression models were age, sex, hospital of care, comorbidities (hypertension, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, asthma, COPD, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, obesity [body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>], chronic kidney disease, dialysis, rheumatologic disease, HIV, cancer, post-transplant, and cirrhosis), and home medications (anticoagulation, oral corticosteroids, and immunosuppressants). Abbreviations: IMV: Invasive mechanical ventilation; PSM: propensity score matching; IPW: inverse probability weighting; PS: propensity score; OR: odds ratio; CI: confidence intervals

CI: 0.621–1.780,  $p=0.853$ ) or when adjusted for age, gender, and number of comorbidities (aOR=0.996, 95% CI: 0.582–1.703,  $p=0.987$ ). There were also no differences in respiratory support utilization, defined as any form of ventilatory assistance from low-flow oxygen delivery to mechanical ventilation [12].

Conversely, an American single-center cohort study observed lower in-hospital mortality rates in vaccinated patients compared to matched unvaccinated individuals, with an absolute difference of 6.5%, and an aOR of 0.57

(95% CI: 0.34–0.94;  $p=0.027$ ) [28]. This analysis included adult COVID-19 patients hospitalized due to COVID-19 or another reason from June to September 2021, involving 262 fully vaccinated and 262 matched unvaccinated ones. Propensity score matching was employed, considering factors such as age, sex, race/ethnicity, smoking, comorbidities, and BMI. However, the authors did not assess IMV in their study [28].

Another American study, with a limited sample size of 46 vaccinated patients matched with 46 unvaccinated



**Fig. 3** The most important variables for the predictive models of mortality (A) and IMV (B). In the graph, the size of each bar reflects the importance of the variable for classifying instances for the outcome of interest, while the direction of the bar indicates the association of the variable with the outcome - whether the variable worsens or minimizes the outcome. The direction of the bar was determined based on coefficients from a logistic regression trained to predict outcomes. If a variable's bar is to the right and is red, it means that the variable is associated with an increase in the probability of the outcome occurring. If the bar is to the left and is blue, this indicates that the variable is associated with a decrease in the probability of the outcome. The values on the X-axis are the measures of loss of effectiveness of the model when performing the permutation. Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CKD; HIV, human immunodeficiency virus

ones, hospitalized from May 2021 to September 2021, used PS matching based on age (within 2 years) and Charlson Comorbidity Index percentage. In this study, no significant differences in mortality (13.0% vs. 15.2%,  $p=0.383$ ) or IMV were observed (19.6% vs. 15.2%,  $p=0.291$ ), even after adjusting for obesity [13].

In our secondary outcomes, vaccinated patients had an absolute difference of 11.4% in NIMV, 6.5% in dialysis, 11.5% in vasoactive drugs, 12.1% in ICU admissions, 3.8% in thrombosis and they also had a difference in medians of less 2 days in hospital length of stay. Most previously matched studies also reported lower rates of ICU admission, with an absolute difference ranging from 6.1% [28]; to 7.1% [12] and 15.2% [13]. The aforementioned matched studies have not shown differences in the other secondary outcomes between groups, or those outcomes have not been assessed [12, 13, 28]. They probably lacked the power needed to observe differences. Our study's larger sample size and comprehensive assessment of outcomes provide a more detailed evaluation of vaccination benefits.

Interestingly, in our analysis vaccinated patients also had lower rates of thromboembolic events (7.7% vs. 3.9%,  $p=0.007$ ) including pulmonary embolism (5.9% vs. 3.4%,  $p=0.047$ ) despite similar thromboprophylaxis use. This finding aligns with a large American multicenter case-control study which reported lower rates of venous thromboembolism in Delta wave (4.4% vs. 9.1,  $p<0.001$ ) [31].

Our results are also in line with a recently published large cohort study based on national vaccination campaigns using electronic health records from the UK, Spain, and Estonia. In this study, data from over 20 million patients (10.17 million vaccinated and 10.39 million unvaccinated) were assessed, and vaccination was associated with a reduced risk of venous thromboembolism and arterial thrombosis for both acute (30-day) and post-acute (31 to 365 days) COVID infection [32]. These data not only contradict claims made by anti-vaccine proponents, who argue that COVID-19 vaccines could increase the risk of thrombosis, but suggest the contrary, that vaccination against COVID-19 may confer a protective effect against thromboembolic events after infection or during COVID-19 hospitalization.

Whereas our analysis focused on hospitalized COVID-19 patients, other larger studies have used matched strategies but also included general population or ambulatory patients. A population-based Taiwanese observational study conducted during a predominant Omicron wave found reduced COVID-19 mortality and hospitalization rates among vaccinated individuals compared to unvaccinated ones. The benefits were more evident among those who had completed three vaccine doses (two primary

doses and one booster) or received a protein-based vaccine as the primary one [33].

Additionally, a case-control study conducted in Hong Kong during the Omicron wave matched 1,781 cases to 1,737 controls aged 3 to 105 years based on PS. The authors found that two doses of CoronaVac were poorly protective against severe disease in individuals aged  $\geq 60$  years, but vaccine effectiveness increased substantially after the third dose. This study highlights the importance of booster doses and further supports the protective effect of COVID-19 vaccines observed in our study [34].

Another population-based observational study conducted in Hong Kong among hospitalized COVID-19 patients aimed to estimate the vaccine effectiveness of one, two, and three doses of both the BNT162b2 and CoronaVac vaccines. The study observed that two doses of either vaccine protected against severe disease and death within 28 days of a positive test [35].

These studies reinforce our findings that COVID-19 vaccination significantly reduces severe outcomes and mortality, highlighting the critical role of vaccines in high-risk populations.

This study has limitations. It is a retrospective analysis reliant on patient records. While we collected data on vaccine doses and brands, we did not gather detailed information on the number of doses for each brand. Although Brazil has implemented a centralized computerized vaccination system to verify individual vaccination records, the data collected for this study was de-identified to comply with ethical regulations, preventing us from checking individual vaccine information for each included patient. Therefore, while we collected data on vaccine doses and brands, we were unable to capture detailed information on the specific number of doses of each vaccine brand administered to each patient.

There was a high frequency of missing data on vaccination status, and we could not determine the vaccination date as it was not reported. Therefore, we could not affirm whether it happened 14 days before admission, which is established as the interval necessary to build an immune response after vaccination. Furthermore, for the data available, the sample size was too small to compare the effect of different vaccine brands and schedules. However, despite this limitation, we could observe undoubtedly lower rates of severe outcomes among those who were vaccinated. Additionally, prior COVID-19 infections have not been assessed, and previous natural infections have been associated with some protection against severe illness [36].

Furthermore, although our study included data from 27 hospitals in five Brazilian states, our findings may not be generalizable to the entire country, mainly because of the heterogeneity of the Brazilian population and the variation in the level of care across different regions. Virus

sequencing was not carried out, making it impossible to define which variant caused hospitalization, leading to assumptions based on the predominant variant during the study period. Nevertheless, over 70% of the matched sample was captured during the second wave, which coincided with the Delta-dominant period, characterized by a highly virulent variant.

This study also has several strengths. We applied advanced analytical techniques, including PS matching, IPW, and the inclusion of PS as a covariate. For each method, we conducted logistic regression analyses, which helped to minimize potential confounding factors. Additionally, we utilized a machine learning approach to better understand the influence of vaccination and other variables on the outcomes assessed.

We included only hospitalized patients admitted with a positive test, for COVID-19 in the context of symptoms, and COVID-19 was the main reason for hospitalization. Patients admitted for other reasons with a positive test for COVID-19 were excluded. This is important because these patients, also known as “hospital-manifested COVID-19”, may have different clinical courses during hospitalization and studies have shown that they have higher mortality and ICU admission rates [37]. Our study offers a real-life perspective of variables and outcomes of the population hospitalized with COVID-19 over a 13-month observational period.

Furthermore, we evaluated all vaccines approved for use in Brazil, including multiple vaccines and mixed immunization schemes. Although we could not estimate the efficacy of each specific scheme, this can be helpful when assessing policies for future vaccine implementation, especially in countries where vaccination campaigns are still in the early stages. In our matching strategy, we used specific diseases known to impact COVID severity and not groups of disease as other authors did [12, 28], which theoretically would facilitate the matching strategy but certainly would not create real balanced groups. In contrast to other authors [12, 13], we also included obesity in the PS analysis because, in addition to its importance in COVID-19 prognosis [38], it was the only comorbidity most common in unmatched unvaccinated patients. Finally, another strength is that we conducted a notably comprehensive study, which represents one of the largest matched analyses to date, comparing various objective outcomes among hospitalized populations.

### Conclusions

In conclusion, this study highlights the consistent benefits of full vaccination among patients hospitalized with COVID-19 in Brazil. Fully vaccinated patients experienced lower mortality rates, reduced severe outcomes, fewer ICU admissions, and shorter hospital stays. These underscore the critical role of vaccination in reducing

COVID-19 severity and mortality. Our findings have important implications for public health strategies and support the critical importance of vaccination efforts, particularly in low-income countries, where vaccination coverage remains suboptimal, especially for completing primary series. Furthermore, our findings diminish concerns about vaccine safety, particularly regarding thrombogenesis, reinforcing the importance of widespread vaccination campaigns.

### Abbreviations

aOR	Adjusted Odds ratio
CI	Confidence intervals
COVID-19	Coronavirus disease 2019
ICUs	Intensive care units
IQR	Interquartile range
IMV	Invasive mechanical ventilation
NIMV	Noninvasive mechanical ventilation
IPW	Inverse probability weighting
OR	Odds ratio
PS	Propensity score
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09865-1>.

Supplementary Material 1

Supplementary Material 2

Supplementary Material 3

### Acknowledgements

We would like to thank the hospitals that are part of this collaboration for supporting this project: Hospital Mater Dei - Santo Agostinho; Hospital Mater Dei - Contorno; Hospital Mater Dei - Betim-Contagem; Hospital Santo Antônio; Hospital Eduardo de Menezes; Hospital Metropolitan Dr. Célio de Castro; Hospital Metropolitan Odilon Behrens; Hospital Risoleta Tolentino Neves; Hospital Santa Rosália; Hospital Santa Cruz; Hospital São João de Deus; Hospital Semper; Hospital Universitário Canoas; Hospital Universitário Santa Maria; Hospital Nossa Senhora da Conceição; Hospital João XXIII; Hospital Júlia Kubitschek; Hospital Mãe de Deus; Hospital Regional do Oeste; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu; Hospital Universitário Ciências Médicas; Hospital Bruno Born; Hospital Cristo Redentor; Hospital Nossa Senhora de Lourdes; Orizonti - Instituto de Saúde e Longevidade Ltda; Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Hospital Universitário Professor Edgar Santos; Hospital Sofia Feldman. We also thank all the clinical staff at those hospitals who cared for the patients and all the undergraduate students who helped with data collection.

### Author contributions

Substantial contributions to the conception or design of the manuscript: Moraes EV, Pires MC, Tupinambás U and Marcolino MS. Substantial contributions for data acquisition, analysis, or interpretation: Moraes EV, Pires MC, Costa AAA, Nunes AGS, Amorim CL, Manenti ERF, Lucas FB, D'Atayde Rodrigues F, Anschau F, Vieta GG, Moreira JFB, Ruschel KB, Costa MA, Duraes PAA, Germani PAVDS, Reis PP, Menezes RM, Nascimento GF, Rocha LCD, Gonçalves MA, Tupinambás U and Marcolino MS. Manuscript formulation: Moraes EV, Pires MC, Tupinambás U and Marcolino MS. We agree to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues related to the precision of integrity in any of the work's parts will be properly investigated and solved: all authors. Revised the manuscript critically for important intellectual content: all authors. Final approval of the version to be published: all authors.

### Funding

This study was supported in part by the Minas Gerais State Agency for Research and Development (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais-FAPEMIG) [grant number APQ-01154–21] and the National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde-IATS) [grant number 465518/2014–1]. MSM was supported in part by CNPq [grant number 310561/2021–3]. The funding bodies played no role in the design of the study, the collection, analysis, and interpretation of the data, or in the writing of the manuscript.

### Data availability

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the National Research Ethics Committee (CAAE: 30350820.5.1001.0008). The study adhered to the Declaration of Helsinki. Individual informed consent was waived due to the seriousness of the situation imposed by the pandemic and the retrospective nature of the study.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte CEP 30130-100, Brazil

<sup>2</sup>Department of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, ICEx, sala 4071, Belo Horizonte, Brazil

<sup>3</sup>Hospital Unimed-BH, Av. do Contorno, Belo Horizonte 3097, Brazil

<sup>4</sup>Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), R. da Glória, 187, Diamantina, Brazil

<sup>5</sup>Hospital Universitário Canoas, Av. Farrroupilha, Porto Alegre 8001, Brazil

<sup>6</sup>Hospital Mãe de Deus, R. José de Alencar, 286, Porto Alegre, Brazil

<sup>7</sup>Hospital Santo Antônio, Praça Dr. Márcio Carvalho Lopes Filho, 501, Curvelo, Brazil

<sup>8</sup>University Hospital of Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos, Porto Alegre 2350, Brazil

<sup>9</sup>Hospital Nossa Senhora da Conceição, Av. Francisco Trein, 326, Porto Alegre, Brazil

<sup>10</sup>Hospital Cristo Redentor, Rua Domingos Rubbo, 20, Porto Alegre, Brazil

<sup>11</sup>Universidade Federal de São João del-Rei, Praça Frei Orlando, 170, São João del-Rei, Brazil

<sup>12</sup>Hospital SOS Córdio, Rodovia SC-401, 121, Florianópolis, Brazil

<sup>13</sup>Universidade Federal da Bahia, Av. Milton Santos, Vitória da Conquista, Brazil

<sup>14</sup>Institute for Health and Technology Assessment, R. Ramiro Barcelos, Porto Alegre 2350, Brazil

<sup>15</sup>Hospital Risoleta Tolentino Neves, R. das Gabirobas, 1, Belo Horizonte, Brazil

<sup>16</sup>Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUCMG), R. Dom José Gaspar, 500, Belo Horizonte, Brazil

<sup>17</sup>Centro Infantil, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Av. Ipiranga, Porto Alegre 6681, Brazil

<sup>18</sup>Hospital Metropolitan Doutor Célso de Castro, R. Dona Luiza, 311, Belo Horizonte, Brazil

<sup>19</sup>Hospital Santa Cruz, R. Fernando Abott, 174, Santa Cruz do Sul, Brazil

<sup>20</sup>Computer science department of Universidade Federal de São João del-Rei, Praça Frei Orlando, 170, São João del-Rei, Brazil

<sup>21</sup>Computer Science Department of Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, Belo Horizonte 6627, Brazil

<sup>22</sup>Department of Internal Medicine, Medical School & Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil

Received: 20 May 2024 / Accepted: 3 September 2024

Published online: 27 September 2024

### References

1. Coronavirus disease (COVID-19). – World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 3 Aug 2024.
2. Fürst T, Bazalová A, Fryčák T, Janošek J. Does the healthy vaccinee bias rule them all? Association of COVID-19 vaccination status and all-cause mortality from an analysis of data from 2.2 million individual health records. *Int J Infect Dis.* 2024;142:106976.
3. [No title]. [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document\\_files/Status\\_COVID\\_VAX\\_08Aug2023.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Status_COVID_VAX_08Aug2023.pdf). Accessed 3 Aug 2024.
4. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022;114:252–60.
5. Jiesisbieke ZL, Liu W-Y, Yang Y-P, Chien C-W, Tung T-H. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccinations: an Umbrella Meta-Analysis. *Int J Public Health.* 2023;68:1605526.
6. Ikeekwu AE, Adeniran OF, Marwizi FM, Kolade-Ernest OJ, Solomon RO, Ogedengbe W, Onyemarin-Henry P, Okpo NC, Onyirye O. A Meta-analysis to ascertain the effectiveness of COVID-19 vaccines on clinical outcomes in patients with COVID-19 infection in North America. *Cureus.* 2023;15:e41053.
7. Mohammed H, Pham-Tran DD, Yeoh ZYM, Wang B, McMillan M, Andraweera PH, Marshall HS. (2023) A systematic review and Meta-analysis on the real-world effectiveness of COVID-19 vaccines against infection, symptomatic and severe COVID-19 Disease caused by the Omicron variant (B.1.1.529). *Vaccines (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020224>
8. Pratama NR, Wafa IA, Budi DS, Sutanto H, Asmarawati TP, Barlian Effendi G, Wungu CDK. (2022) Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529): a systematic review with Meta-analysis and Meta-regression. *Vaccines (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122180>
9. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, Abbott E, Blossom J, Rache B, Singer BH. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science.* 2021;372:821–6.
10. Vacinometro COVID-19. [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGL\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19/SEIDIGL\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGL_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGL_DEMAS_Vacina_C19.html). Accessed 3 Aug 2024.
11. Coronavirus Brasil. <https://covid.saude.gov.br/>. Accessed 29 Apr 2024.
12. Lombardi A, Villa S, Colaneri M, et al. Clinical characteristics and outcomes of vaccinated patients hospitalized with SARS-CoV-2 breakthrough infection: Multi-IPV, a multicentre study in Northern Italy. *J Infect Public Health.* 2024;17:467–73.
13. Balian S, Bailey B, Abboud S, et al. Comparative admission rates and infection severity of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients. *J Investig Med.* 2023;71:329–38.
14. Paggi R, Barbiero A, Manculli T, et al. Characteristics of COVID-19 vaccinated and unvaccinated patients admitted to Careggi University Hospital, Florence, Italy. *Intern Emerg Med.* 2023;18:821–30.
15. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, et al. ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *Int J Infect Dis.* 2021;110:281–308.
16. Organization WH, Others. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. 11 September 2020. World Health Organization; 2020.
17. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC, de Sanchez HC, Santos MN LMP. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020–2022. *Rev Saude Publica.* 2022;56:105.
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inf.* 2009;42:377–81.
19. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inf.* 2019;95:103208.
20. Soriano Marcolino M, Minelli Figueira R, Pereira Afonso Dos Santos J, Silva Cardoso C, Luiz Ribeiro A, Alkmim MB. The experience of a sustainable large scale Brazilian Telehealth Network. *Telemed J E Health.* 2016;22:899–908.
21. Bicalho MAC, Aliberti MJR, Delfino-Pereira P, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with preexisting dementia: a large multicenter propensity-matched Brazilian cohort study. *BMC Geriatr.* 2024;24:25.

22. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021;107:300–10.
23. Breiman L. Random forests. *Mach Learn.* 2001;45:5–32.
24. Molnar C. (2020) *Interpretable Machine Learning*. Lulu.com.
25. XGBoost. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
26. Havers FP, Pham H, Taylor CA, et al. COVID-19-Associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults 18 years or older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med.* 2022;182:1071–81.
27. Whittaker R, Bråthen Kristofferson A, Valcarcel Salamanca B, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, Watle SV, Buanes EA. Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:871–8.
28. Niu J, Samuels S, Sareli C, Mayer D, Visbal A, Sareli AE. Clinical features and outcomes of hospitalized adult patients with breakthrough COVID-19 infections: a propensity-score-matched observational study. *Am J Epidemiol.* 2024;193:285–95.
29. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, et al. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1439–49.
30. Coronavirus. In: Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/coronavirus>. Accessed 8 Mar 2024.
31. Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ.* 2022;376:e069761.
32. Mercadé-Besora N, Li X, Koldre R, et al. The role of COVID-19 vaccines in preventing post-COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications. *Heart.* 2024. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323483>.
33. Lee C-Y, Kuo H-W, Liu Y-L, Chuang J-H, Chou J-H. Population-based evaluation of Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 infection, severe illness, and death, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2024;30:478–89.
34. Ng RWY, Sze RKH, Chong KC, et al. Effectiveness of mRNA and inactivated COVID-19 vaccines: a test-negative study in an infection-naïve Hong Kong population. *J Infect.* 2023;87:136–43.
35. McMenamin ME, Nealon J, Lin Y, Wong JY, Cheung JK, Lau EHY, Wu P, Leung GM, Cowling BJ. Vaccine effectiveness of one, two, and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1435–43.
36. Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, Fluss R, Novikov I, Yaari R, Ziv A, Freedman L, Huppert A. Similarity of Protection conferred by previous SARS-CoV-2 infection and by BNT162b2 vaccine: a 3-Month Nationwide Experience from Israel. *Am J Epidemiol.* 2022;191:1420–8.
37. Delfino-Pereira P, Pires MC, Gomes VMR, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospital-manifested COVID-19 among brazilians. *Int J Infect Dis.* 2023;130:31–7.
38. Li C, Islam N, Gutierrez JP, Gutiérrez-Barreto SE, Castañeda Prado A, Moolenaar RL, Lacey B, Richter P. Associations of diabetes, hypertension and obesity with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2023. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-012581>.

#### Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.