

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

MEYK EVERLYN ARAÚJO DE SOUZA LIMA

**A EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO NA MORTALIDADE DE IDOSOS COM
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 NO BRASIL: UM
ESTUDO NACIONAL DE COORTE RETROSPECTIVA**

**MANAUS
2024**

MEYK EVERLYN ARAÚJO DE SOUZA LIMA

**A EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO NA MORTALIDADE DE IDOSOS COM
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 NO BRASIL: UM
ESTUDO NACIONAL DE COORTE RETROSPECTIVA**

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

ORIENTADOR: Profº Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

MANAUS
2024

Ficha Catalográfica

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

L732e Lima, Meyk Everyn Araújo de Souza
A efetividade da imunização na mortalidade de idosos com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 no Brasil : um estudo nacional de coorte retrospectiva / Meyk Everyn Araújo de Souza Lima . 2024
57 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Vacinas contra COVID-19. 2. Esquemas de imunização. 3. Idosos. 4. Mortalidade. 5. Eficácia de vacinas. I. Lopes, Antônio Luiz Ribeiro Boechat. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

MEYK EVERLYN ARAÚJO DE SOUZA LIMA

A EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO NA MORTALIDADE DE IDOSOS COM
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 NO BRASIL: UM
ESTUDO NACIONAL DE COORTE RETROSPECTIVA

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

.

BANCA EXAMINADORA

PROFº DR. ANTÔNIO LUIZ RIBEIRO BOECHAT LOPES

Universidade Federal do Amazonas

PROFº DR. ROBSON LUIZ OLIVEIRA DE AMORIM

Universidade Federal do Amazonas

DR. LUIZ FRANCISCO ROCHA E SILVA

Hospital Adventista de Manaus

AYA SADAHIRO

Universidade Federal do Amazonas

FRANCISCO MATEUS JOÃO

Hospital Adventista de Manaus

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, dirijo minha gratidão a Deus, meu grande mestre e guia, que com Sua sabedoria divina colocou cada pessoa essencial em meu caminho, oferecendo-me força e inspiração em cada etapa deste percurso.

A meu esposo e filho, John Lima e Ely Wycliffe, as razões principais deste investimento e minha motivação diária, agradeço pelas orações conjuntas e meu filho pela alegria e pelo propósito renovado que trouxe à minha vida.

Minha amada mãe, Mariane Araújo, peça fundamental nesta jornada, cujo amor e sacrifício me permitiram conciliar os desafios da maternidade com as exigências acadêmicas, merece toda minha admiração e amor.

Às minhas irmãs, Kewry Hemmily e Thaynara de Araújo, e a minha sobrinha Akyme Ohana, e cunhado Janiel Brito pelo simples fato de serem quem são, inspiram-me a ser sempre o melhor exemplo.

Ao meu orientador, Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes, fonte de inspiração e guia neste caminho acadêmico, minha gratidão por toda orientação desde o princípio e o conhecimento compartilhado.

Ao Hospital Adventista de Manaus, especialmente ao Núcleo de Ensino e Pesquisa, que não apenas acolheu minhas ideias, mas também foi palco de importantes etapas deste trabalho.

Aos meus amigos do PPGIBA - Juliana Costa, Paloam Cardoso, Flávio Souza, e em especial, Rosiane Moraes de Souza - pelo companheirismo, pelas longas noites de estudo e por todas as conquistas compartilhadas, minha eterna gratidão.

À Universidade Federal do Amazonas e ao Programa de Imunologia Básica e Aplicada e todo corpo docente pelo suporte e oportunidades proporcionados tornando nosso ambiente acadêmico um lugar de crescimento e aprendizado.

E à CAPES, por acreditar no meu potencial e apoiar-me financeiramente, permitindo-me focar em minha formação e pesquisa.

Compartilho este sucesso com vocês. A todos vocês, meu muitíssimo obrigada!

Tudo que temos e somos a Ele será consagrado.

Ellen G. White

RESUMO

A pandemia da COVID-19 ressaltou a vulnerabilidade dos idosos, especialmente à SRAG, devido a comorbidades e menor resposta imunológica. No Brasil, com população idosa em crescimento, destaca-se a campanha de vacinação. Contudo, faltam estudos nacionais sobre a efetividade vacinal em diminuir a mortalidade nessa faixa etária. Este estudo é uma coorte observacional retrospectiva realizada em âmbito nacional. O foco estava em indivíduos idosos que foram hospitalizados devido a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) associada à COVID-19, com seus dados registrados na plataforma Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIPE) no período 2021/2022. O principal objetivo do estudo foi analisar a ocorrência de morte dentro de um período de 90 dias (análise de Tempo até o Evento). Analisados 411.312 idosos (144.433 não vacinados, 266.879 vacinados), com idade média de 74,5 anos e distribuição de gênero equilibrada, a taxa de mortalidade foi de 43,9%, sendo menor nos vacinados (40,5%) versus não vacinados (50,2%). Comorbidades prevalentes incluíram cardiopatias (70,6%) e diabetes (51,3%). A vacinação mostrou redução de 26% no risco de morte (IRR = 0,74) e aumento de 19% na sobrevida (HR = 0,81). Regionalmente, a Região Norte teve o menor risco de morte (IRR = 0,74), e a Sul, o maior (IRR = 0,88). Menor necessidade de ventilação mecânica invasiva (OR = 0,68) e internações em UTI (OR = 0,88) foram notadas entre vacinados. A eficácia da vacinação melhorou com cada dose adicional, sendo a primeira dose (IRR = 0,92; HR = 0,95), a segunda dose (IRR = 0,85; HR = 0,87) e a dose de reforço (IRR = 0,64; HR = 0,73), todas associadas a melhorias significativas na redução do risco de morte e aumento da sobrevida, evidenciando a importância da adesão ao esquema vacinal completo. Esses dados ilustram a importância da vacinação, inclusive de doses de reforço, na diminuição da mortalidade entre idosos afetados pela COVID-19. Observou-se importantes diferenças entre os grupos vacinados e não vacinados, que se apresentaram mais evidentes a partir do 30º dia após a vacinação, sendo constatado que a vacinação diminuiu o risco de óbito em 26% entre os pacientes idosos, (IRR) de 0,74 ($p < 0,0000$) após ajustes para variáveis como idade, sexo e comorbidades, e evidenciado o aumento de 19% na sobrevida para o mesmo grupo (HR) de 0,81 ($p < 0,0000$), sugerindo que a vacinação não apenas reduz o risco de morte, mas também melhora as perspectivas de sobrevida para os pacientes idosos que são hospitalizados com a doença em estado grave. Os resultados confirmam a importância da vacinação como ferramenta vital de saúde pública, mostrando uma associação significativa entre a imunização e a diminuição da mortalidade nesse grupo vulnerável. Destaca-se a crucialidade da completa adesão ao calendário vacinal, englobando a aplicação da dose de reforço, pois os benefícios da imunização se intensificam com a administração das doses subsequentes.

Palavras-Chave: Vacinas contra COVID-19, Esquemas de imunização, Idosos, Mortalidade, Eficácia de vacinas.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has underscored the vulnerability of the elderly, particularly to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), due to comorbidities and a diminished immunological response. In Brazil, with an aging population, the vaccination campaign stands out. However, there is a lack of national studies on the effectiveness of vaccines in reducing mortality in this age group. This study is a retrospective observational cohort conducted nationally, focusing on elderly individuals hospitalized due to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) associated with COVID-19, with their data recorded in the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-GRIPE) for the period 2021/2022. The primary aim of the study was to analyze the occurrence of death within a 90-day period (Time-to-Event analysis). Analyzing 411,312 elderly (144,433 unvaccinated, 266,879 vaccinated), with an average age of 74.5 years and balanced gender distribution, the mortality rate was 43.9%, being lower in vaccinated (40.5%) versus unvaccinated (50.2%). Prevalent comorbidities included heart diseases (70.6%) and diabetes (51.3%). Vaccination showed a 26% reduction in the risk of death (IRR = 0.74) and a 19% increase in survival (HR = 0.81). Regionally, the North region had the lowest risk of death (IRR = 0.74), and the South, the highest (IRR = 0.88). Lower needs for invasive mechanical ventilation (OR = 0.68) and ICU admissions (OR = 0.88) were noted among vaccinated individuals. The effectiveness of vaccination improved with each additional dose, with the first dose (IRR = 0.92; HR = 0.95), the second dose (IRR = 0.85; HR = 0.87), and the booster dose (IRR = 0.64; HR = 0.73), all associated with significant improvements in reducing the risk of death and increasing survival, highlighting the importance of full adherence to the vaccination schedule. These data illustrate the importance of vaccination, including booster doses, in reducing mortality among the elderly affected by COVID-19. Significant differences were observed between vaccinated and unvaccinated groups, becoming more evident from the 30th day after vaccination, showing that vaccination decreased the risk of death by 26% among elderly patients, (IRR) of 0.74 ($p < 0.0000$) after adjustments for variables such as age, sex, and comorbidities, and a 19% increase in survival for the same group (HR) of 0.81 ($p < 0.0000$), suggesting that vaccination not only reduces the risk of death but also improves survival prospects for elderly patients hospitalized with the disease in a severe state. The results confirm the importance of vaccination as a vital public health tool, showing a significant association between immunization and reduced mortality in this vulnerable group. The crucial need for complete adherence to the vaccination schedule, including the application of booster doses, is emphasized, as the benefits of immunization intensify with the administration of subsequent doses.

Keywords: Vaccines against COVID-19, Immunization schedules, Elderly, mortality, Vaccine efficacy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de execução no Stata para obtenção da amostra.....	20
Figura 2 - Análise Comparativa de Sobrevida e Risco Relativo entre Indivíduos Não Imunizados e Imunizados.....	25
Figura 3 - Evolução da Sobrevida em Pacientes Idosos com COVID-19: Comparação entre Esquemas de Vacinação.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparativo de Características Demográficas e de Saúde entre Indivíduos Não Imunizados e Imunizados.....	21
Tabela 2: Distribuição de Comorbidades entre Indivíduos Não Imunizados e Imunizados.....	22
Tabela 3: Efetividade da imunização para covid-19 para mortalidade e sobrevida de pacientes hospitalizados.....	23
Tabela 4: Impacto Regional na Taxa de Incidência e Risco de Eventos de Saúde.....	24
Tabela 5: Impacto na Taxa de Incidência e Risco de Eventos de Saúde nos Estados Brasileiros.....	24
Tabela 6: Efetividade da Imunização em Reduzir o Uso de Ventilação Mecânica Invasiva e Não Invasiva em Regressão Logística Multivariada.....	26
Tabela 7: Efetividade dos Esquemas de vacinação em Múltiplas Doses para Risco de Morte e Sobrevida.....	27

SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEPI	Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias
CLIA	Quimioluminescência
DCV	Doenças Cardiovasculares
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EUA	Autorização de Uso de Emergência
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HR	Hazard Ratio (Razão de Risco)
IRR	Razão de Incidência
MS	Ministério da Saúde
mRNA	RNA mensageiro
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OpenDataSUS	Sistema Único de Saúde - Dados Abertos
OR	Odds Ratio (Razão de Chances)
PIB	Produto Interno Bruto
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RT-LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SG	Síndrome Gripal
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
STROBE	The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TC	Tomografia Computadorizada
UTIs	Unidades de Terapia Intensivas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2.OBJE TIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3.REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Introdução à COVID-19 e Vulnerabilidade dos Idosos	17
3.2 O sistema imunológico dos idosos	18
3.3 Estratégia de desenvolvimento de Vacina no mundo	20
3.4 Imunização como Estratégia de Saúde Pública	21
3.5 Estudos de Efetividade de Vacinas em Populações Idosas	24
3.6 Aspectos Epidemiológicos da COVID-19 em Idosos no Brasil.....	24
3.7 Implicações para Políticas de Saúde Pública	25
4 MÉTODOS	26
4.1 Desenho do Estudo	26
4.2 Cenário de estudo	27
4.2.1 Participantes	27
4.2.2 Critérios de Inclusão	27
4.2.3 Critérios de Exclusão	29
4.2.4 Variáveis Analisadas	29
4.2.5 Fonte de dados.....	29
4.2.6 Risco de Viés.....	30
4.2.7 Tamanho do Estudo	30
4.2.8 Dados Faltantes.....	30
4.2.9 Métodos Estatísticos	31
5 RESULTADOS.....	32
5.1 Características Clínicas e Demográficas da População Estudada	32
5.2 Efetividade da Imunização em Pacientes Idosos Internados por Covid-19 Grave.....	35
5.3 Análise das Curvas de Sobrevida de Pacientes Idosos Hospitalizados	37
5.4 Efetividade da Imunização no Uso de Ventilação Mecânica Invasiva e Não Invasiva.....	38
5.5 Efetividade dos Esquemas de Vacinação em Múltiplas Doses para Risco de Morte e Sobrevida.....	38
5.6 Discussão dos resultados.....	40
5.6.1 Fatores de risco para a população idosa	41
5.6.2 Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 no desfecho Óbito	43
5.6.3 Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 no desfecho Suporte Ventilatório	46
5.6.4 Limitações e pontos fortes do estudo	47

6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	49

1. INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, desencadeou uma crise global sem precedentes na saúde pública, expondo vulnerabilidades críticas nos sistemas de saúde ao redor do mundo e desafiando a comunidade científica a encontrar respostas rápidas e eficazes para minimizar seus impactos devastadores (GÜNL et al., 2021). Desde o início da pandemia, a população idosa emergiu como um dos grupos mais vulneráveis, com taxas de mortalidade significativamente mais altas em comparação com outras faixas etárias, devido a comorbidades e à diminuição da resposta imunológica associadas ao envelhecimento (Günl et al., 2021; ELA et al., 2023). Neste contexto, a imunização apresenta-se como uma estratégia primordial para proteger essa população, reduzir a transmissão do vírus e aliviar a pressão sobre os sistemas de saúde.

Estudos como a metanálise de Esmaeili et al. (2023), examinou a taxa de mortalidade por COVID-19 em pacientes idosos hospitalizados, considerando variáveis como sexo, Produto Interno Bruto (PIB) per capita, ano de publicação e continente, incluindo dados de 5.683 pacientes confirmados com COVID-19 hospitalizados, com 1.809 mortes relatadas em 19 artigos originais de 10 países. O resultado mostrou uma taxa de mortalidade global de 29%, com taxas mais altas em homens (34%) do que em mulheres (24%). Em outras palavras a análise detalhada realizada pelo estudo mostrou que os fatores como a idade e o sexo dos pacientes idosos, o continente onde vivem, o nível de riqueza do país (medido pelo Produto Interno Bruto per capita), e o ano em que a pesquisa foi publicada, são importantes para entender as diferenças nas taxas de mortalidade por COVID-19 entre pacientes idosos hospitalizados. Esses fatores reforçam a importância de estudos específicos nacionais sobre a efetividade da imunização contra o SARS-CoV-2.

Outras meta-análises mais recentes como Marra et al. (2023), fala sobre a efetividade das vacinas contra a COVID-19 na prevenção das condições pós-COVID, frequentemente referidas como COVID longo, e eficácia das estratégias de vacinação homólogas e heterólogas contra a COVID-19 após a imunização primária com duas doses de vacinas inativadas contra a COVID-19, especificamente a CoronaVac ou Sinopharm, respectivamente, porém Marra et al. (2023) não fazem referência ao grupo de idosos.

Recentemente a meta-análise de Sarwar et al. (2024) focou na eficácia das vacinas inativadas e as análises foram ajustadas por gênero, idade, nível da doença, e status da vacina, revelando que a vacina tinha um tamanho de efeito de 87,97 (95% CI 82,31–93,64) para indivíduos entre 18 a 60 anos e 77,79 (95% CI 69,69–85,90) para indivíduos acima de 60 anos.

Isso indica que a vacina é eficaz na prevenção da COVID-19 em ambos os grupos de idade, mas a eficácia pode variar ligeiramente entre aqueles com 18 a 60 anos e os maiores de 60 anos, sendo a diferença no tamanho do efeito entre os dois grupos estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

No Brasil, o estudo que mais se assemelha com esta pesquisa, analisou 559.866 casos de SRAG da plataforma SIVEP-Gripe no mesmo período de estudo, mas não especificou a divisão exata entre vacinados e não vacinados, focando em características demográficas gerais e resultados de sobrevida. O artigo mencionou que o risco de morte para indivíduos não vacinados era maior em todos os grupos etários, destacando que aqueles com 80 anos ou mais e vacinados com a dose de reforço tinham um risco menor comparado aos que tinham duas doses ou não estavam vacinados ($HR = 0.64$) (MARTINS NETO et al., 2023).

O Brasil, um país com uma demografia marcada por uma crescente população idosa, enfrentou desafios únicos na gestão da pandemia, incluindo a implementação de uma campanha de vacinação em massa. Embora estudos anteriores tenham estabelecido a eficácia das vacinas na prevenção da COVID-19 em geral (CAMPOS, 2021; CDC, 2021), persiste uma lacuna significativa no conhecimento sobre sua efetividade específica em reduzir a mortalidade entre os idosos brasileiros acometidos pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pelo COVID-19.

A literatura disponível ressalta a importância de abordagens direcionadas à população idosa em contextos pandêmicos, evidenciando a eficácia variável das vacinas contra diferentes variantes do SARS-CoV-2 e entre faixas etárias (Marra et al., 2023; Zhang et al., 2023). No entanto, a falta de estudos focalizados na efetividade vacinal em idosos no Brasil, especialmente diante da diversidade de vacinas disponíveis e do contexto epidemiológico único do país, sublinha a relevância e a contribuição potencial deste trabalho. Por meio de uma metodologia robusta e uma análise detalhada dos dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), este estudo se propõe a preencher essa lacuna crítica, investigando a efetividade da imunização contra a COVID-19 na mortalidade de idosos com SRAG no Brasil, em um estudo de coorte retrospectivo nacional. A escolha desse foco é justificada pela necessidade urgente de evidências específicas que possam informar políticas públicas de saúde mais eficientes, orientar estratégias de vacinação adaptadas e preparar o país para responder a futuras crises sanitárias com populações de alto risco.

Tendo em vista o maior benefício da vacinação contra a COVID-19 em outros países, acredita-se que, apesar das variações na eficácia observadas entre diferentes faixas etárias e variantes virais, as vacinas aplicadas no Brasil oferecem uma proteção significativa contra

desfechos graves da doença em idosos, contribuindo de maneira decisiva para a redução do risco de morte por SARS-CoV-2. Até o presente não há evidência clínica nacional específica que mostre a efetividade da imunização contra o vírus em idosos no Brasil. A hipótese deste estudo é que a imunização para a COVID-19 aumenta a sobrevida e reduz a chance de morte de pacientes idosos hospitalizados por SRAG/COVID-19 no Brasil, quando comparada à sobrevida dos pacientes idosos não imunizados. Por meio desta abordagem, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a efetividade da imunização contra a COVID-19 na sobrevida (90 dias) de pacientes idosos hospitalizados com SRAG/COVID-19 em território brasileiro.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a efetividade da vacinação para COVID-19 na mortalidade de pacientes idosos que foram hospitalizados com SRAG/COVID-19 no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar diferença na sobrevida de pacientes idosos que apresentaram SRAG/COVID-19 vacinados e não vacinados.
- Examinar a relação entre o óbito, sexo, comorbidades, faixa etária ≥ 60 , cor da pele, e esquema vacinal entre pacientes idosos que apresentaram SRAG/COVID-19 vacinados e não vacinados.
- Analisar em pacientes idosos que apresentaram SRAG/COVID-19 a relação entre a necessidade de suporte ventilatório e o status de vacinação.
- Investigar em pacientes idosos que apresentaram SRAG/COVID-19 a associação entre o óbito e o esquema vacinal estratificado em 1ª dose, 2ª dose e doses de reforço.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Introdução à COVID-19 e Vulnerabilidade dos Idosos

O surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) teve início em Wuhan, mais especificamente na província de Hubei, na República Popular da China. Conhecido como doença do coronavírus 2019, o SARS-CoV-2, primeiro descrito como 2019-nCoV, avançou rapidamente para outros países, tornando necessário que o Comitê de Emergência da OMS (Organização Mundial de Saúde) declarasse, em 30 de janeiro de 2020, uma emergência de saúde global devido ao aumento do número de incidência de casos, não apenas nos locais chineses, mas também em vistas internacionais. Essa decisão foi necessária para buscar cooperação e solidariedade mundial afim de impedir que o vírus se espalhasse nessa velocidade para os demais países (VELAVAN; MEYER, 2020; TARIGUI et al., 2021; OPAS, 2022).

A preocupação em divulgar a notícia sobre a infecção por SARS-CoV-2 deu-se pelo fato de esta apresentar manifestações clínicas, principalmente respiratórias, e pela velocidade de transmissão, além de se tratar de uma infecção de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2. Isso implicaria em uma taxa de mortalidade de até 50% quando os pacientes desenvolviam pneumonia grave com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (ROGIER et al., 2021). Por isso, vários países realizaram significativas intervenções com a finalidade de reduzir a transmissão do vírus e conter o rápido progresso da pandemia (KUPFERSCHMIDT; COHEN, 2020).

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi confirmado em fevereiro de 2020 (MS, 2021). Tratava-se, segundo o Ministério da Saúde (MS), de um homem de 61 anos, residente em São Paulo, com histórico de viagem para a Itália. A doença se propagou rapidamente e tomou proporções incalculáveis. Após a detecção do primeiro caso, em pouco tempo já havia transmissão coletiva em algumas cidades. O primeiro óbito ocorreu em 17 de março de 2020, no país. No mesmo mês, foi reconhecida a transmissão coletiva da Covid-19 em todo o território nacional (AQUINO et al., 2020).

Desde então, mundialmente, tem-se investigado a origem evolutiva do coronavírus-19, bem como suas características biológicas, ecológicas, transmissão, sintomatologia e as consequências que a doença pode causar (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

A pandemia representou um desafio sem precedentes para a saúde pública global. Estudos iniciais rapidamente identificaram que, embora o vírus possa infectar indivíduos de todas as idades, os idosos, particularmente aqueles com condições pré-existentes, estão em maior risco de desenvolver formas graves da doença e apresentam taxas de mortalidade

significativamente mais altas (MOROWITZ et al., 2022). A vulnerabilidade aumentada dos idosos é atribuída a uma combinação de fatores, incluindo a imunossenescência, que é o declínio natural do sistema imunológico com a idade, e a maior prevalência de comorbidades que podem exacerbar os efeitos da COVID-19 (GÜNL et al., 2021).

A população idosa, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como indivíduos de 65 anos ou mais, emergiu como um dos grupos mais afetados pela COVID-19. Estudos realizados em diversos países mostraram que os idosos não apenas têm maior probabilidade de serem hospitalizados devido à COVID-19, mas também têm maior risco de mortalidade quando comparados com outras faixas etárias. Por exemplo, uma metanálise conduzida por Esmaeili et al. (2023), que revisou dados globais, relatou que a taxa de mortalidade entre idosos infectados era desproporcionalmente alta, ressaltando a necessidade de estratégias de saúde pública direcionadas para proteger essa população vulnerável.

Além da maior suscetibilidade a desfechos graves, os idosos enfrentaram desafios adicionais durante pandemias, como isolamento social, dificuldades no acesso a cuidados de saúde, e impactos na saúde mental e bem-estar (BAENA et al., 2022). A integração de medidas de saúde pública que considerem esses fatores é essencial para minimizar os efeitos da pandemia sobre os idosos. Ações como campanhas de vacinação prioritárias para idosos, programas de suporte social para aliviar o isolamento, e adaptações nos sistemas de saúde para garantir o acesso a cuidados são fundamentais para proteger essa população (GAIGHER et al., 2022).

3.2 O sistema imunológico dos idosos

O envelhecimento é um processo biológico complexo que afeta todos os organismos vivos, e o sistema imunológico dos idosos não é exceção. Esta complexidade é resultado de uma interação de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida, que juntos, determinam como o sistema imunológico irá responder a desafios patogênicos ao longo do tempo. À medida que envelhecemos, nosso sistema imunológico experimenta uma série de alterações, coletivamente conhecidas como imunossenescência, que podem afetar sua capacidade de combater infecções e desenvolver imunidade após vacinação (CROOKE et al., 2019).

A imunossenescência é caracterizada por uma diminuição na função imune tanto inata quanto adaptativa. No sistema imune inato, observa-se uma redução na fagocitose pelos macrófagos, uma atividade natural killer (NK) diminuída, e uma produção alterada de citocinas, o que pode levar a uma resposta inflamatória crônica de baixo grau, conhecida como

"inflamação". Esta inflamação crônica tem sido associada a várias doenças relacionadas à idade, como doenças cardiovasculares, Alzheimer e diabetes (BRAUNING et al., 2022).

No contexto da COVID-19, essa vulnerabilidade é exacerbada, já que o vírus pode causar complicações graves, como pneumonia, insuficiência respiratória aguda e morte, em idosos. Estudos demonstram que a gravidade da COVID-19 em idosos está associada à presença de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes e hipertensão, que são condições inflamatórias crônicas potencializadas pela imunossenescência (LI, BAI, & HASHIKAWA, 2020).

No ramo adaptativo do sistema imunológico, a imunossenescência é marcada por uma redução na produção de novos linfócitos T e B, devido à involução do timo e à diminuição da atividade da medula óssea. Isso resulta em um repertório de células T mais restrito, com uma predominância de células T de memória em detrimento das células T *naive*, e uma menor diversidade de anticorpos produzidos pelas células B. Essas mudanças contribuem para a reduzida eficácia das vacinas nos idosos e uma maior suscetibilidade a infecções, como gripe e pneumonia (ŠTERZL et al., 2021).

As respostas imunes adaptativas, particularmente as mediadas por células T, são essenciais para o controle e resolução da infecção por SARS-CoV-2. No entanto, a imunossenescência afeta negativamente a função das células T, limitando a diversidade do repertório de células T e reduzindo a resposta a novos antígenos. Isso é particularmente problemático para o desenvolvimento de memória imunológica após a infecção ou vacinação. Pesquisas indicam que a resposta de células T contra o SARS-CoV-2 é menos robusta em idosos, o que pode explicar a maior incidência de casos graves e mortes nesta população (WEISKOPF et al., 2020).

No entanto, é importante notar que o envelhecimento do sistema imunológico não é um processo uniforme e pode ser influenciado por vários fatores de estilo de vida, como dieta, exercício, estresse e exposição a patógenos. Intervenções que promovem um estilo de vida saudável têm mostrado potencial para atenuar alguns aspectos da imunossenescência ().

Além disso, pesquisas recentes têm explorado terapias potenciais que visam componentes específicos do sistema imunológico para combater a imunossenescência. Uma abordagem é o uso de imunomoduladores, que podem ajudar a restaurar a função imune. Outra área de interesse é a terapia com células-tronco, com o potencial de rejuvenescer o sistema imunológico através da regeneração do timo e da revitalização da produção de células imunes (NAYLOR et al., 2015).

Na COVID-19 a vacinação surge como uma estratégia chave para proteger os idosos

contra a infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, a eficácia das vacinas pode ser afetada pela imunossenescência. Pesquisas recentes focam no desenvolvimento e na avaliação de vacinas que sejam eficazes nesse grupo etário, considerando estratégias para melhorar a imunogenicidade, como o uso de adjuvantes, doses mais elevadas e esquemas de vacinação reforçados. Além disso, estudos estão explorando a eficácia das vacinas COVID-19 em gerar uma resposta de células T de memória robusta em idosos, o que é crucial para proteção de longo prazo (POLAND, OVSYANNIKOVA, & KENNEDY, 2020).

Em resumo, o sistema imunológico dos idosos passa por uma série de mudanças que diminuem sua capacidade de responder a infecções e a vacinação. A compreensão dessas mudanças é crucial para o desenvolvimento de estratégias que possam melhorar a saúde imune nesta população. Com o avanço da pesquisa, há esperança de que possamos encontrar maneiras mais eficazes de proteger os idosos contra doenças infecciosas e melhorar sua qualidade de vida.

3.3 Estratégia de desenvolvimento de Vacina no mundo

Os esforços para desenvolver vacinas contra a COVID-19 exploraram várias plataformas tecnológicas, algumas das quais já estavam em desenvolvimento para outros patógenos, como os coronavírus que causam a SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e a MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). As principais plataformas incluíram:

- **Vacinas de RNA mensageiro (mRNA):** Tecnologia inovadora que usa sequências de RNA sintético para instruir as células humanas a produzir a proteína spike do vírus, desencadeando uma resposta imune. As vacinas da Pfizer-BioNTech e da Moderna são exemplos (CHAVDA et al., 2022)
- **Vacinas de vetor viral:** Utilizam um vírus inofensivo (vetor) para entregar material genético do SARS-CoV-2 às células, induzindo uma resposta imune. Exemplos incluem as vacinas da AstraZeneca-Oxford, Sputnik V, e Johnson & Johnson (VOYSEY et al., 2021).
- **Vacinas de proteínas subunitárias:** Contêm partes do vírus (como a proteína spike) para estimular uma resposta imune sem utilizar o vírus inteiro. Um exemplo é a vacina Novavax (HEATH, 2021).
- **Vacinas inativadas:** Contêm o vírus morto ou inativado para estimular a resposta imune. Exemplos incluem as vacinas CoronaVac, desenvolvida pela Sinovac, e a BBIBP-CorV, desenvolvida pela Sinopharm (ZHANG et al., 2021).

A velocidade do desenvolvimento de vacinas foi acelerada por investimentos substanciais de governos e organizações internacionais, bem como por colaborações entre empresas farmacêuticas, instituições acadêmicas e organizações de pesquisa. Iniciativas globais, como a COVAX (co-liderada pela Aliança Gavi, a Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias - CEPI, e a Organização Mundial da Saúde), foram criadas para garantir o acesso equitativo às vacinas (POLACK et al., 2020).

Os candidatos a vacinas passaram por ensaios clínicos rigorosos em três fases para avaliar sua segurança, imunogenicidade e eficácia. A fase 1 foca na segurança e na dosagem; a fase 2, na imunogenicidade e nos efeitos colaterais em grupos mais amplos; e a fase 3, na eficácia contra a doença, envolvendo milhares de participantes. Alguns ensaios clínicos foram realizados em um processo de "fast-track", mas mantendo os padrões rigorosos de segurança e eficácia (KYRIAKIDIS et al., 2021).

Devido à emergência de saúde pública, várias vacinas receberam autorizações de uso emergencial (EUA) de agências reguladoras em todo o mundo, começando no final de 2020. Essas autorizações permitiram o uso das vacinas enquanto os dados finais dos ensaios clínicos eram coletados e analisados (VOYSEY et al., 2021).

O rápido desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 é um marco na ciência médica, demonstrando o potencial de resposta global coordenada diante de uma pandemia. A colaboração internacional e o compartilhamento de conhecimento foram fundamentais para alcançar esse feito histórico em tempo recorde (ZHANG, 2021).

Recentemente, os registros de março de 2024 mostram que foram administradas mais de 13,59 bilhões de doses de vacina COVID-19 no mundo. Até novembro de 2023, 67% da população mundial total foi vacinada com uma série primária completa de uma vacina COVID-19, e 32% da população total já tinham recebido pelo menos uma dose de reforço da vacina (OPAS, 2023).

O Brasil é o quinto colocado no ranking de vacinação com esquema vacinal completo (172,7 milhões), ficando atrás da Indonésia, Estados Unidos da América, Índia e China, numa escala crescente, subindo uma posição (quarto colocado) quando o esquema vacinal apresenta uma dose de reforço (110,6 milhões) (OPAS, 2023).

3.4 Imunização como Estratégia de Saúde Pública

Outro grande desafio desde o início da pandemia foi determinar qual o melhor método de tratamento enquanto não se encontrava uma solução através de uma vacina convencional. O

que se tinha até aquele momento no mundo, era o reposicionamento de medicamentos pré-existentes e suas doses já estabelecidas que poderiam oferecer segurança do uso, porém não eram específicas e direcionadas (TARIGUI et al., 2021), o que limitava a equipe médica a tratar apenas os sintomas da doença e baseava-se geralmente em terapia de suporte e tratamento para prevenir insuficiência respiratória, além de motivar os pesquisadores a estudar novas terapias medicamentosas a fim de encontrar um tratamento imediato para a COVID-19 (HABAS et al., 2020).

Até aquele momento, não existia nenhuma opção de medicamento capaz de erradicar a infecção e restaurar a ordem diante do caos provocado pela pandemia. Isso nos deixava com uma única alternativa viável: o desenvolvimento e distribuição de uma vacina eficaz e segura. A ideia era que esse imunizante precisava ser produzido rapidamente e oferecido a todas as nações e comunidades impactadas pela crise sanitária, a preços que fossem acessíveis. Em resposta a essa necessidade urgente, a comunidade internacional empreendeu esforços de pesquisa e desenvolvimento sem precedentes. Utilizando tecnologias de ponta, cientistas conseguiram criar candidatas a vacinas em tempos extraordinariamente curtos (KHUROO et al., 2020).

Desde o início, a ciência enfrentou a corrida contra o tempo para desenvolver, testar e aprovar vacinas eficazes contra a COVID-19, um esforço que culminou na rápida autorização de várias vacinas baseadas em diferentes plataformas tecnológicas, incluindo as de RNA mensageiro (mRNA), vetores virais e proteínas subunitárias (HANKE, 2022).

A jornada de vacinação contra a COVID-19 no Brasil é uma narrativa tecida com resiliência, ciência e solidariedade, conduzida com maestria pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI). Este programa, reconhecido mundialmente por sua extensa trajetória em campanhas de imunização, emergiu como a espinha dorsal da resposta do país à pandemia. Sob a ordem do PNI, o Brasil encarou a tarefa monumental de mitigar os impactos da COVID-19, uma missão abraçada com profissionalismo e dedicação (MS, 2021).

A vacinação contra a COVID-19 no Brasil começou oficialmente em 17 de janeiro de 2021, após a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizar o uso emergencial de duas vacinas: a CoronaVac, desenvolvida pela Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, e a vacina de Oxford-AstraZeneca, em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Este marco iniciou um dos maiores programas de imunização na história do país, marcado por desafios logísticos, debates políticos e uma corrida contra o tempo para controlar a pandemia (ANVISA, 2021).

O Brasil adotou uma estratégia de vacinação por fases, priorizando inicialmente os

grupos considerados de maior risco para complicações graves da doença e morte. Esses grupos incluíam profissionais de saúde, idosos, pessoas com comorbidades, populações indígenas e quilombolas, entre outros. A priorização foi baseada em diretrizes do Programa Nacional de Imunizações (PNI), que buscou maximizar o impacto da vacinação na redução da mortalidade e na sobrecarga dos sistemas de saúde (MS, 2021).

A campanha de vacinação enfrentou diversos desafios, incluindo atrasos na entrega de doses de vacinas, infraestrutura logística para distribuição das doses em um país de dimensões continentais, e hesitação vacinal influenciada por discursos políticos e desinformação. Apesar desses obstáculos, o programa de vacinação conseguiu avançar significativamente ao longo de 2021 (FERREIRA, 2022).

Com a aprovação de mais vacinas para uso emergencial e a chegada de novas remessas, a campanha de vacinação foi gradualmente expandida para incluir faixas etárias mais jovens e, eventualmente, adolescentes. A disponibilidade de diferentes vacinas, como a Pfizer-BioNTech, a Janssen (Johnson & Johnson) e a Moderna, além das inicialmente aprovadas, permitiu acelerar o ritmo de vacinação (MS, 2021).

Para aumentar a cobertura vacinal e incentivar a vacinação, o Brasil adotou várias estratégias, como campanhas de conscientização pública, dias de vacinação com horário estendido, e parcerias com setores públicos e privados. Além disso, com o surgimento de novas variantes do vírus, houve uma ênfase na importância das doses de reforço para manter a eficácia da vacinação (MS, 2021).

A eficácia e segurança das vacinas COVID-19 disponíveis no Brasil foram confirmadas por estudos clínicos e observacionais, demonstrando proteção significativa contra doenças graves, hospitalizações e mortes. A vacina da Pfizer-BioNTech, por exemplo, mostrou eficácia de cerca de 95% na prevenção de casos sintomáticos de COVID-19, enquanto a vacina da Oxford-AstraZeneca apresentou uma eficácia de aproximadamente 70% a 80% contra doenças sintomáticas, com ambas as vacinas oferecendo alta proteção contra desfechos graves da doença (POLACK et al., 2020; VOYSEY et al., 2021).

A implementação da vacinação contra a COVID-19 no Brasil e no mundo representou um marco histórico na saúde pública, e facilitou para o fim da pandemia (OPAS, 2023). Contudo, desafios permanecem, incluindo a necessidade de superar hesitação vacinal, garantir distribuição equitativa das vacinas e adaptar estratégias de imunização frente ao surgimento de novas variantes do vírus. O sucesso da vacinação contra a COVID-19 depende não apenas da eficácia dos imunizantes, mas também da adesão pública à vacinação e da capacidade dos sistemas de saúde de realizar campanhas de vacinação em larga escala (McCABE et al., 2023)

3.5 Estudos de Efetividade de Vacinas em Populações Idosas

A eficácia das vacinas contra a COVID-19 em populações idosas tem sido um foco significativo de estudos científicos, dada a vulnerabilidade deste grupo à doença. Pesquisas demonstraram que a vacinação reduz substancialmente os riscos de casos graves, hospitalizações e mortalidade entre os idosos. Um estudo de Polack et al. (2020) sobre a vacina Pfizer-BioNTech (BNT162b2) indicou uma eficácia de mais de 94% na prevenção de COVID-19 sintomática em participantes acima de 65 anos, ressaltando a capacidade da vacinação em proteger efetivamente essa faixa etária contra a doença.

Adicionalmente, um estudo conduzido por Voysey et al. (2021) com a vacina Oxford-AstraZeneca (AZD1222) observou eficácia semelhante na prevenção de COVID-19 sintomática em idosos, além de uma notável redução na transmissão viral entre os vacinados. Esses achados enfatizam não apenas a importância da vacinação para a saúde individual dos idosos, mas também seu papel na diminuição da propagação do vírus na comunidade.

A imunização também mostrou impacto significativo nos sistemas de saúde, ao aliviar a pressão sobre hospitais e unidades de terapia intensiva (UTIs). Um estudo realizado por Thompson et al. (2021) analisou dados de hospitalizações entre idosos vacinados e não vacinados, concluindo que a vacinação estava associada a uma redução de 87% nas admissões hospitalares por COVID-19 grave. Este resultado demonstra a eficácia das vacinas em prevenir os desfechos mais severos da doença, contribuindo para a gestão eficiente dos recursos de saúde durante a pandemia.

Embora os resultados sejam promissores, desafios persistem, especialmente com o surgimento de variantes do vírus que podem diminuir a efetividade das vacinas. Pesquisas contínuas e adaptações das estratégias de vacinação são cruciais para manter a proteção dos idosos contra a COVID-19. A capacidade de ajustar rapidamente as vacinas às novas variantes, como destacado por He et al. (2022), será essencial para sustentar os ganhos alcançados até agora na luta contra infecção entre as populações mais vulneráveis.

3.6 Aspectos Epidemiológicos da COVID-19 em Idosos no Brasil

A disseminação da COVID-19 no Brasil apresentou padrões epidemiológicos complexos, com impactos substanciais sobre a população idosa. Estudos iniciais realizados por Silva et al. (2021) destacaram a alta taxa de transmissão do vírus e sua letalidade entre indivíduos acima de 60 anos, sugerindo uma vulnerabilidade significativamente maior desse grupo à doença. Este estudo foi um dos primeiros a mapear a distribuição da COVID-19 entre

idosos no território brasileiro, enfatizando a necessidade de estratégias de saúde pública voltadas especificamente para a proteção dessa demografia (ARAÚJO et al., 2021).

A implementação da campanha de vacinação emergiu como um divisor de águas na luta contra a pandemia, especialmente para a população idosa. De acordo com os dados coletados por Ferreira et al. (2023), a cobertura vacinal entre os idosos mostrou uma correlação direta com a diminuição nos casos graves e óbitos causados pela COVID-19. Este estudo forneceu evidências empíricas do impacto positivo da vacinação, ressaltando a importância do acesso rápido e equitativo às vacinas para todos os idosos no Brasil.

Além da vacinação, o monitoramento contínuo e a adaptação das medidas de saúde pública foram essenciais para enfrentar a pandemia. Em uma nota técnica emitida pelo site da FIO CRUZ destacou-se a importância da testagem em massa, do rastreamento de contatos e da implementação de quarentenas locais como estratégias eficazes para controlar surtos entre a população idosa. Durante esse período, o Brasil enfrentou desafios na realização de testes para COVID-19, o que, por sua vez, resultou em um aumento dos casos graves e um elevado número de óbitos, muitos dos quais poderiam ter sido prevenidos. Um dos principais problemas foi a descentralização da aquisição e distribuição de testes, que levou a uma dispersão das informações e impôs custos significativos aos cofres públicos. A compra unificada de testes teria oferecido vantagens na negociação dos preços, enquanto uma distribuição coordenada melhoraria a transparência das informações (FIO CRUZ, 2021).

A pandemia de COVID-19 ressaltou as desigualdades existentes no sistema de saúde brasileiro, particularmente no que tange à distribuição de recursos e acesso a cuidados médicos. A análise realizada por Boing et al. (2023) sobre os determinantes sociais da saúde evidenciou como fatores como moradia, renda e acesso a serviços de saúde influenciaram os desfechos da COVID-19 entre os idosos. Este trabalho sublinhou a necessidade de políticas públicas integradas que abordem não apenas a saúde, mas também as condições socioeconômicas que afetam a vulnerabilidade dos idosos à doença.

3.7 Implicações para Políticas de Saúde Pública

A pandemia de COVID-19 exigiu respostas políticas robustas e adaptativas, especialmente para proteger as populações mais vulneráveis, como os idosos. A importância de políticas de saúde pública bem fundamentadas tornou-se evidente à medida que os países lutavam para controlar a propagação do vírus e mitigar seus efeitos devastadores. Segundo Regmi & Lwin. (2021), a implementação de medidas de isolamento social, embora desafiadora, provou ser uma estratégia eficaz para reduzir a transmissão do vírus. Este estudo destacou que

políticas públicas precisam ser baseadas em evidências científicas sólidas para alcançarem os resultados desejados na saúde pública.

Além das estratégias de minimização imediatas, a pandemia sublinhou a necessidade de investimentos a longo prazo no sistema de saúde. De acordo com Tilgner et al. (2022), o fortalecimento da infraestrutura de saúde pública, incluindo hospitais e centros de atendimento primário, é fundamental para preparar o país para futuras emergências sanitárias. Eles argumentam que o aumento dos investimentos em saúde não só melhora a capacidade de resposta a pandemias, mas também contribui para a saúde geral da população.

A vacinação emergiu como a ferramenta mais eficaz na luta contra a COVID-19, destacando a importância de campanhas de vacinação inclusivas e acessíveis. Estudos demonstraram que a hesitação vacinal constitui um obstáculo significativo para alcançar a imunidade coletiva, enfatizando a necessidade de políticas que promovam a educação em saúde e combatam a desinformação. Sua pesquisa aponta para a necessidade de uma comunicação transparente e baseada em evidências como meio de aumentar a confiança pública nas vacinas (FERREIRA et al., 2023; AKANDE et al., 2023).

Por fim, a pandemia reforçou a necessidade de políticas de saúde pública que considerem os determinantes sociais da saúde. Mouratidis. (2021) e Sheikhattari et al. (2023) analisaram como fatores como moradia, emprego e acesso a serviços de saúde afetam as vulnerabilidades das populações durante uma crise de saúde. Eles argumentam que abordagens holísticas, que integram aspectos sociais e econômicos às estratégias de saúde, foram cruciais para mitigar os impactos das pandemias.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Este trabalho consistiu em um estudo observacional retrospectivo de âmbito nacional. O principal resultado analisado foi a ocorrência de morte dentro de um período de 90 dias (Tempo-Evento), focando-se em uma população de idosos hospitalizados que foram acometidos pela SRAG/COVID-19. Este estudo foi conduzido em conformidade com as diretrizes da iniciativa STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies) para a realização de estudos observacionais, conforme recomendado por Elm et al. (2008).

4.2 Cenário de estudo

A análise conduzida neste estudo aproveitou os dados fornecidos pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIPE), acessíveis através da plataforma OpenDataSUS para os anos de 2021 e 2022, disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2023>.

Gerenciado pelo Ministério da Saúde, o SIVEP-Gripe é uma plataforma crucial de vigilância epidemiológica destinada ao monitoramento de casos da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em âmbito nacional. Este sistema abrange tanto casos suspeitos quanto confirmados de influenza, COVID-19, e outras patologias respiratórias agudas, sendo particularmente instrumental desde o advento da pandemia de COVID-19 em 2020.

Com a emergência da pandemia, houve uma adaptação no SIVEP-Gripe para englobar especificamente os casos suspeitos e confirmados de COVID-19, transformando-o em um recurso vital para o monitoramento do progresso da pandemia no Brasil. Esta ferramenta tem sido fundamental na avaliação da eficácia das intervenções de saúde pública e no planejamento de estratégias de imunização. O SIVEP-GRIPE é atualmente o sistema oficial para o registro de casos e óbitos associados à SRAG, incluindo os dados dos anos de 2021 e 2022.

4.2.1 Participantes

Todos os indivíduos registrados e adequadamente documentados na plataforma SIVEP-GRIPE, durante o intervalo de tempo que vai de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, foram considerados elegíveis para participação neste estudo.

4.2.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos com 60 anos de idade ou mais, seguindo as diretrizes brasileiras para pacientes idosos, as quais definem como idoso todo indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos ().

Diagnosticados com SRAG/COVID-19:

Conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) são identificados em indivíduos que exibem Sintomas Gerais (SG) acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

1. Dificuldade respiratória ou desconforto ao respirar;

2. Dor ou pressão contínua no peito;
3. Saturação de oxigênio (O₂) inferior a 95% em ambiente não suplementado;
4. Coloração azulada na pele dos lábios ou do rosto (cianose).

Com diagnóstico confirmado de COVID-19:

Segundo o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, a confirmação dos casos de COVID-19 é baseada nos seguintes critérios:

- *Critérios Clínicos:*
 - ✓ Presença de Sintomas Gerais (SG);
 - ✓ SRAG combinado a perda súbita do olfato (anosmia) ou do paladar (ageusia) sem causa anterior conhecida.
- *Critérios Clínico-Epidemiológicos:*
 - ✓ SG ou SRAG acompanhados de histórico de contato próximo ou domiciliar com caso confirmado de COVID-19 nos 14 dias antecedentes ao surgimento dos sintomas.
- *Critérios Clínicos e de Imagem:*
 - ✓ SG, SRAG ou óbito por SRAG sem confirmação laboratorial, mas com alterações em tomografia indicativas de COVID-19, como:
 - ✓ Opacidade em vidro fosco de distribuição periférica, bilateral, com ou sem sinais adicionais;
 - ✓ Opacidade em vidro fosco com múltiplos focos arredondados, com ou sem sinais adicionais;
 - ✓ Sinal do halo reverso ou outros indícios de pneumonia em fase de organização.
 - ✓ Critérios Laboratoriais para Não Vacinados:
 - ✓ SG ou SRAG com teste de biologia molecular positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR ou RT-LAMP;
 - ✓ SG ou SRAG com testes imunológicos positivos para IgM, IgA e/ou IgG por ELISA, imunocromatografia, ECLIA ou CLIA;
 - ✓ SG ou SRAG com teste positivo para antígeno de SARS-CoV-2 por imunocromatografia.
- *Critérios Laboratoriais para Vacinados:*

- ✓ Pós-vacinação, quadros de SG ou SRAG com teste de biologia molecular positivo para SARS-CoV-2;
- ✓ Pós-vacinação, quadros de SG ou SRAG com teste positivo para antígeno de SARS-CoV-2;
- ✓ Testes imunológicos não são recomendados para diagnóstico pós-vacinação devido à resposta imunológica esperada.

- *CrITÉrios Laboratoriais para Assintomáticos:*

- ✓ Indivíduos assintomáticos com teste de biologia molecular positivo para SARS-CoV-2;
- ✓ Indivíduos assintomáticos com teste positivo para antígeno de SARS-CoV-2.
- ✓ Esses critérios aplicam-se independentemente do estado vacinal do indivíduo.

4.2.3 CritÉrios de Exclusão

Foram excluídos desse estudo pacientes com idade menor que 60 (sessenta) anos.

4.2.4 Variáveis Analisadas

A variável de resultado neste estudo foi a mortalidade por SRAG/COVID-19 dentro de um período de até 90 dias. O estado de vacinação (se vacinado ou não vacinado) constituiu a variável independente. Foram identificadas como potenciais confundidores para as análises as seguintes variáveis: gênero, etnia, idade igual ou superior a 60 anos, presença de comorbidades e a necessidade de assistência ventilatória

4.2.5 Fonte de dados

Os registros utilizados neste estudo foram obtidos do sistema SIVEP-GRIPE, abrangendo o intervalo de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. A coleta dos dados primários focou em dois aspectos: a ocorrência de morte por SRAG/COVID-19 dentro de um prazo de até 90 dias (indicado por sim ou não), e o status de vacinação do indivíduo (indicado por sim ou não). Quanto aos dados secundários, foram analisadas as seguintes variáveis: gênero (masculino ou feminino); classificação étnica (branca, preta, amarela, parda ou indígena); presença de indivíduos idosos com 60 anos ou mais; existência de comorbidades (sim ou não); detalhamento do esquema vacinal, incluindo primeira dose, segunda dose ou dose de reforço; e a necessidade de suporte ventilatório (sim ou não).

4.2.6 Risco de Viés

Estudos retrospectivos estão suscetíveis ao viés de seleção, o qual se destaca como um dos principais vieses nesse tipo de pesquisa. Para mitigar esse viés, optamos por incluir todos os participantes que atenderam aos critérios definidos de inclusão e exclusão, resultando em uma amostra ampla e representativa da população em estudo.

Reconhecendo a impossibilidade de eliminar completamente o viés de informação em estudos observacionais retrospectivos, e diante dos desafios impostos por possíveis preenchimentos incorretos ou falhas na plataforma de dados, adotamos estratégias para diminuir o viés de informação e os erros de diagnóstico e classificação. Para tal, recorreremos ao uso da plataforma oficial SIVEP-GRIPE e seguimos os critérios rigorosos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS) para o diagnóstico de SRAG/COVID-19. A extração e a análise dos dados foram conduzidas de maneira cuidadosa e sistemática.

As variáveis confundidoras representam outro potencial fonte de viés, particularmente em estudos observacionais onde a exposição é incontrolável. Para atenuar esse efeito, identificamos e analisamos variáveis confundidoras selecionadas com base em evidências científicas prévias.

4.2.7 Tamanho do Estudo

A seleção da amostra para este estudo englobou todos os registros no SIVEP-GRIPE que satisfizeram os critérios de elegibilidade estabelecidos. Com base na obrigatoriedade de notificação imediata de casos de SRAG hospitalizados nas unidades de saúde, conforme estipulado pela nota técnica Nº 20/2020- SAPS/GAB/SAPS/MS e pela Portaria SESAB 233 de 19 de junho de 2021, a amostra deste estudo é representativa da totalidade da população-alvo disponível. Segundo os dados acessados na plataforma SIVEP-GRIPE, no intervalo de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, identificou-se um universo de 1.342.270 indivíduos com SRAG/COVID-19. Dentre esses, 411.312 atenderam aos critérios definidos de inclusão e exclusão para participação no estudo.

4.2.8 Dados Faltantes

Nesta pesquisa, a análise foi restrita aos indivíduos vacinados que possuíam um histórico de vacinação completo e claramente documentado na plataforma SIVEP-GRIPE.

Assim, excluíram-se da análise casos com dados incompletos ou ausentes no intervalo temporal considerado para o estudo.

4.2.9 Métodos Estatísticos

A avaliação descritiva dos dados concentrou-se na comparação entre os grupos de estudo: o grupo exposto (vacinados) e o grupo não exposto (não vacinados). As variáveis contínuas foram caracterizadas utilizando-se a média e o desvio padrão ou a mediana e o intervalo interquartilico, dependendo da normalidade da distribuição; já as variáveis categóricas foram expressas por meio de frequências e percentuais.

Para examinar o desfecho primário, que é a sobrevida nos 90 dias subsequentes tanto para o grupo vacinado quanto para o não vacinado, aplicou-se a metodologia de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida. O período de sobrevida foi calculado em dias desde a admissão no estudo até o óbito, considerando censura no término do seguimento estipulado ou na última data de contato para os participantes que permaneceram vivos.

Utilizou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox para ajustar por eventuais desequilíbrios entre variáveis, prognósticos e fatores confundidores identificados em análises *post hoc*. As variáveis examinadas incluíram: gênero (masculino/feminino); cor de pele (branca, preta, amarela, parda, indígena); idade superior ou igual a 60 anos; presença de comorbidades (sim/não); e detalhamento do esquema vacinal (primeira dose, segunda dose, dose de reforço).

Adicionalmente, realizou-se uma Regressão de Poisson para complementar a análise de sobrevida, visando calcular as taxas de incidência e as razões de taxas de incidência, com ajuste para potenciais variáveis confundidoras. As variáveis analisadas foram: gênero; cor de pele; comorbidades; idade ≥ 60 anos; status do esquema vacinal (sim/não); detalhamento do esquema vacinal; e necessidade de suporte ventilatório. Cada variável foi incorporada ao modelo de regressão para refinamento da análise e controle de confusão. As análises estatísticas foram efetuadas utilizando o software Stata/IC versão 16.1 (StataCorp).

5 RESULTADOS

5.1 Características Clínicas e Demográficas da População Estudada

Utilizando os registros fornecidos pela plataforma SIVEP-GRIPE para os anos de 2021 e 2022, foi possível identificar um universo de 1.342.270 indivíduos diagnosticados com SRAG/COVID-19. Inicialmente, para refinar nossa análise, eliminamos casos em que o status vacinal era incerto, restando 852.762 indivíduos cuja situação vacinal era claramente documentada. Em seguida, aprimoramos a seleção ao descartar registros com informações vacinais parciais, culminando em 852.737 casos com documentação vacinal completa.

Avançando para a fase decisiva de seleção da amostra, excluímos pacientes abaixo de 60 anos de idade. Esse critério resultou na composição final da nossa amostra: 411.312 pacientes idosos que foram acometidos por SRAG/COVID-19. Dentro desta população específica, 144.433 indivíduos não haviam recebido vacinação, enquanto 266.879 já estavam imunizados até aquele momento. A metodologia empregada para a busca e extração de dados está detalhadamente representada no fluxograma, disponível na Figura 1.

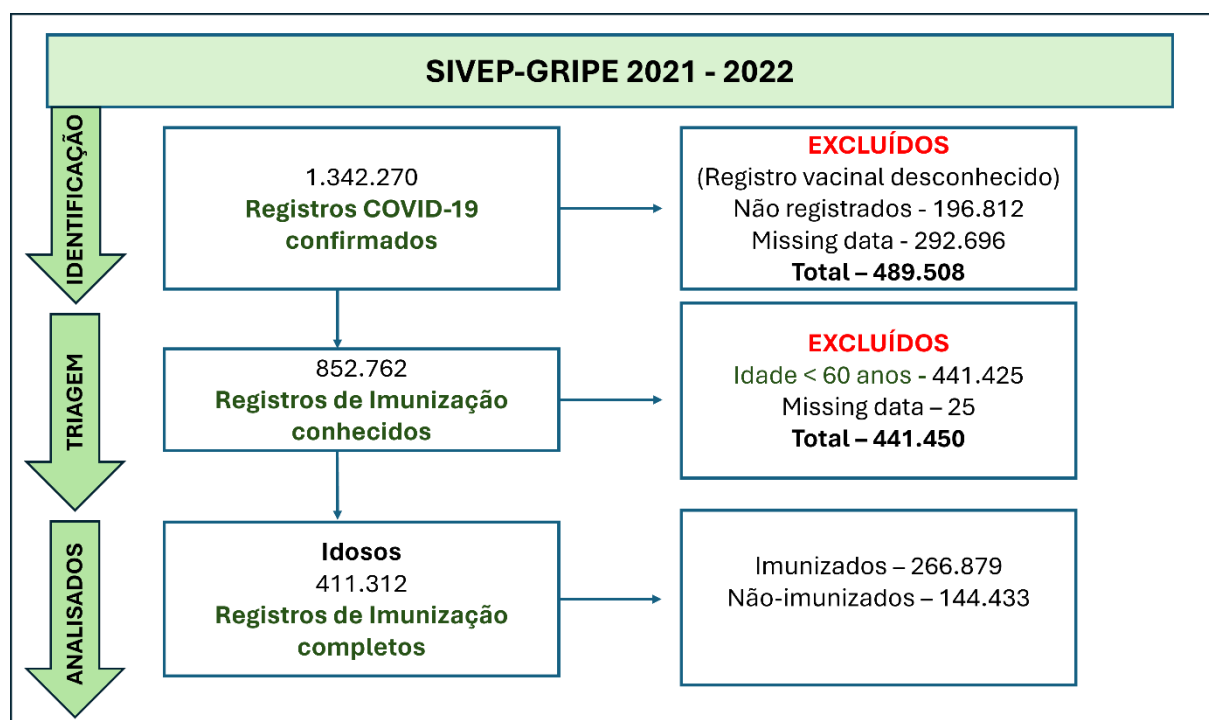


Figura 1: Fluxograma de execução no Stata para obtenção da amostra.

No estudo em questão, os dados da Tabela 1 demonstram a distribuição por sexo dos participantes revelando um equilíbrio próximo, com aproximadamente 49,0% sendo do sexo feminino e 51,0% do masculino. Este equilíbrio se mantém consistente tanto para indivíduos imunizados quanto para os não imunizados. Quanto à idade, observa-se que a população estudada é predominantemente mais velha, com a idade média dos não imunizados situando-se em 71,7

anos e a dos imunizados, em 76,1 anos, culminando em uma média geral de 74,5 anos para todo o grupo.

No que tange à composição racial, a maior parte dos participantes se identifica como branca, representando 51,3% do total, seguida por pardos (29,5%), pretos (4,0%), amarelos (1,0%) e indígenas (0,1%), além de 14,0% de participantes cuja raça não foi identificada ou informada. Esse aspecto demográfico sugere uma diversidade racial entre os participantes, com uma predominância de indivíduos brancos.

Em relação às comorbidades, verifica-se uma prevalência significativa tanto entre os não imunizados (70,9%) quanto entre os imunizados (79,0%), resultando em uma proporção total de 76,1% de participantes com comorbidades no estudo. Isso indica uma maior vulnerabilidade da população estudada a desfechos adversos da COVID-19.

Geograficamente, a distribuição dos participantes mostra uma concentração maior no Sudeste do Brasil (54,0%), seguida pelas regiões Sul (20,4%), Nordeste (12,2%), Centro-Oeste (9,1%) e Norte (4,3%), refletindo a variabilidade regional da população estudada.

Quanto aos métodos de suporte ventilatório, 22,4% dos indivíduos necessitaram de ventilação mecânica invasiva, enquanto 57,7% receberam ventilação não invasiva, o que destaca a gravidade da condição respiratória entre os participantes e a importância de intervenções de suporte vital.

Por fim, a análise (Tabela 1) da mortalidade revelou que 50,2% dos participantes não imunizados vieram a óbito, em comparação com 40,5% entre aqueles que foram imunizados, levando a uma taxa total de mortalidade de 43,9% na amostra. Este dado ressalta a severidade do impacto da COVID-19 em populações mais velhas, especialmente entre aqueles não imunizados, e reforça a importância da vacinação para a redução da mortalidade nesse grupo.

Tabela 1: Comparativo de Características Demográficas e de Saúde entre Indivíduos Não Imunizados e Imunizados

	Não Imunizados (N=144,433)	Imunizado (N=266,879)	Total (N=411,312)
Sexo			
Feminino	69361,0 (48,0%)	132032,0 (49,5%)	20139,0 (49,0%)
Masculino	75072,0 (52,0%)	134847,0 (50,5%)	209919,0 (51,0%)
Idade	71,7 (9,2)	76,1 (9,6)	74,5 (9,7)
Raça			
Branco	69389,0 (48,0%)	141782,0 (53,1%)	211171,0 (51,3%)
Preto	6009,0 (4,2%)	10642,0 (4,0%)	16651,0 (4,0%)
Amarelo	1546,0 (1,1%)	2723,0 (1,0%)	4269,0 (1,0%)

Pardo	48661,0 (33,7%)	72504,0 (27,2%)	121165,0 (29,5%)
Indígena	236,0 (0,2%)	290,0 (0,1%)	526,0 (0,1%)
Comorbidades	102354,0 (70,9%)	210853,0 (79,0%)	313207,0 (76,1%)
Região			
Centro-Oeste	14621,0 (10,1%)	23009,0 (8,6%)	37630,0 (9,1%)
Nordeste	18524,0 (12,8%)	31641,0 (11,9%)	50165,0 (12,2%)
Norte	9576,0 (6,6%)	8161,0 (3,1%)	17737,0 (4,3%)
Sudeste	73619,0 (51,0%)	148392,0 (55,6%)	222011,0 (54,0%)
Sul	28093,0 (19,5%)	55676,0 (20,9%)	83769,0 (20,4%)
Suporte Ventilatório			
Ventilação Mecânica Invasiva	35734,0 (27,1%)	47585,0 (19,8%)	83319,0 (22,4%)
Ventilação não invasiva	73640,0 (55,9%)	141345,0 (58,7%)	214985,0 (57,7%)
Óbito	72479,0 (50,2%)	108061,0 (40,5%)	180540,0 (43,9%)

A *Tabela 2* apresenta uma análise detalhada das comorbidades entre os participantes do estudo, divididos entre não imunizados e imunizados contra a COVID-19.

Tabela 2: Distribuição de Comorbidades entre Indivíduos Não Imunizados e Imunizados

Comorbidades	Não Imunizados (N=144,433)	Imunizado (N=266,879)	Total (N=411,312)
Cardiopatias	59717,0 (68,4%)	126612,0 (71,7%)	186329,0 (70,6%)
Hematológicas	843,0 (1,2%)	2547,0 (1,9%)	3390,0 (1,7%)
Síndrome de Down	240,0 (0,4%)	440,0 (0,3%)	680,0 (0,3%)
Asma	2660,0 (3,9%)	6389,0 (4,8%)	9049,0 (4,5%)
Diabetes	40637,0 (49,9%)	83916,0 (51,9%)	124553,0 (51,3%)
Doenças Neurológicas	6184,0 (8,8%)	20462,0 (14,9%)	26646,0 (12,9%)
Pneumopatias	6258,0 (8,9%)	17328,0 (12,7%)	23586,0 (11,4%)
Imunodepressão	3075,0 (4,5%)	8129,0 (6,1%)	11204,0 (5,6%)
Doenças renais	5507,0 (7,9%)	14586,0 (10,8%)	20093,0 (9,8%)
obesidade	9788,0 (13,9%)	17324,0 (12,9%)	27112,0 (13,2%)

A análise das comorbidades revelou tendências significativas e diferenças notáveis entre os grupos estudados, proporcionando percepções valiosas sobre a saúde da população afetada pela pandemia.

Entre as condições avaliadas, a cardiopatia emergiu como a comorbidade mais prevalente,

afetando 70,6% dos participantes. Notavelmente, essa prevalência era superior entre os pacientes imunizados, com 71,7%, em comparação aos não imunizados, que apresentavam uma taxa de 68,4%. Esse achado sugere uma atenção especial à saúde cardíaca na gestão dos pacientes com COVID-19, especialmente entre os vacinados.

Outra comorbidade que mostrou prevalência foi à diabetes, que foi relatada por 51,3% dos participantes, sendo mais comum entre os imunizados (51,9%) do que entre os não imunizados (49,9%).

O panorama das comorbidades demonstrados na Tabela 2, entre os pacientes hospitalizados por COVID-19 destaca a importância crítica da vacinação e do acompanhamento cuidadoso das condições de saúde preexistentes. A prevalência significativa de condições como cardiopatia, diabetes e distúrbios neurológicos, especialmente entre os vacinados, sublinha a necessidade de estratégias de saúde pública adaptadas para proteger e tratar eficazmente essa população vulnerável no contexto da pandemia global.

5.2 Efetividade da Imunização em Pacientes Idosos Internados por Covid-19 Grave

Neste estudo, dedicamo-nos a investigar a eficácia da imunização contra a COVID-19 na diminuição da mortalidade e no prolongamento da sobrevida de pacientes hospitalizados, considerando variáveis críticas como idade, sexo, a existência de comorbidades e o estado de imunização. A análise revelou descobertas substanciais acerca do impacto desses fatores nos resultados dos pacientes com COVID-19.

Na Tabela 3 estão mostrados o (IRR) calculado por regressão multivariada de Poisson e o Hazard Ratio (HR) obtido por regressão multivariada (Cox Proportional Hazards), para avaliar a efetividade da imunização em reduzir o risco de morte (IRR) e a sobrevida (HR). A imunização reduziu o risco de morte em pacientes idosos em 26% com IRR = 0,74 ($p < 0,000$), mesmo após ajustado por idade, sexo e comorbidades. Da mesma forma, a imunização aumentou a sobrevida de idosos internados por COVID-19 grave em 19% com HR = 0,81 ($p < 0,0000$).

Tabela 3: Efetividade da imunização para covid-19 para mortalidade e sobrevida de pacientes hospitalizados

Covariáveis	IRR (IC 95%) ¹	Valor-p	HR (IC 95%) ²	Valor-p
Idade	1,02 (1,017 - 1,023)	0,000	1,07 (1,065 - 1,075)	0,000
Sexo	1,12 (1,11 - 1,13)	0,000	1,03 (1,03 - 1,04)	0,000
Comorbidades	1,18 (1,17 - 1,19)	0,000	1,15 (1,14 - 1,16)	0,000
Imunizados	0,74 (0,73 - 0,75)	0,000	0,81 (0,80 - 0,82)	0,000

¹ Regressão multivariada de Poisson; ² Regressão de Cox proportional hazard.

Na Tabela 4 são mostrados o risco de morte (IRR) e a sobrevida (HR) na população estudada conforme as regiões. A Região norte apresentou menor risco de morte no período de estudo IRR ajustado = 0,74 ($p < 0,000$), seguido da Região Centro-Oeste IRR = 0,78. A Região Sul apresentou a pior performance de imunização com IRR = 0,88 ($p < 0,000$).

Tabela 4: Impacto Regional na Taxa de Incidência e Risco de Eventos de Saúde

Região	IRR* (IC95%)	Valor-p	HR* (IC95%)	Valor-p
Norte	0,74	0,000	0,77	0,000
Nordeste	0,80	0,000	0,82	0,000
Centro-Oeste	0,78	0,000	0,75	0,000
Sudeste	0,80	0,000	0,82	0,000
Sul	0,88	0,000	0,90	0,000

*Ajustados por sexo, idade e comorbidade

Ao expandir este estudo para incluir uma análise detalhada por estados brasileiros, observamos nuances regionais que destacam a complexidade da resposta à pandemia em um país tão diversificado. Na Tabela 5 podemos ver as variações significativas na efetividade da imunização entre os estados, variando de uma marcante redução no risco de morte, com um IRR de 0,63 (IC95%: 0,57-0,70) e uma melhoria na sobrevida, indicada por um HR de 0,74 (IC95%: 0,67-0,82) no Amazonas, até resultados menos promissores, como observado em Pernambuco, com um IRR de 1,01 (IC95%: 0,92-1,10) e um HR de 1,04 (IC95%: 0,95-1,13), e no Amapá, onde o IRR foi de 0,89 (IC95%: 0,70-1,11) e o HR de 1,12 (IC95%: 0,79-1,26), indicando uma efetividade de imunização que não alcançou significância estatística para aumento na sobrevida. Essas variações podem ser atribuídas a uma série de fatores, incluindo, mas não se limitando a, disparidades nas taxas de cobertura vacinal, no acesso ao atendimento médico, na prevalência de comorbidades entre a população idosa e, possivelmente, na circulação de variantes do vírus.

Tabela 5: Impacto na Taxa de Incidência e Risco de Eventos de Saúde nos Estados Brasileiros

Estado	IRR* (IC95%)	Valor-p	HR* (IC95%)	Valor-p
AC	0,71 (0,59-0,86)	0,000	0,81 (0,67-0,98)	0,032
AL	0,71 (0,64-0,79)	0,000	0,79 (0,71-0,87)	0,000
AM	0,63 (0,57-0,70)	0,000	0,74 (0,67-0,82)	0,000
AP	0,89 (0,70-1,11)	0,312	1,12 (0,79-1,26)	0,995
BA	0,82 (0,78-0,87)	0,000	0,88 (0,83-0,94)	0,000
CE	0,69 (0,66-0,73)	0,000	0,67 (0,64-0,71)	0,000
DF	0,64 (0,59-0,69)	0,000	0,75 (0,69-0,84)	0,000
ES	0,82 (0,73-0,91)	0,000	0,82 (0,74-0,92)	0,001

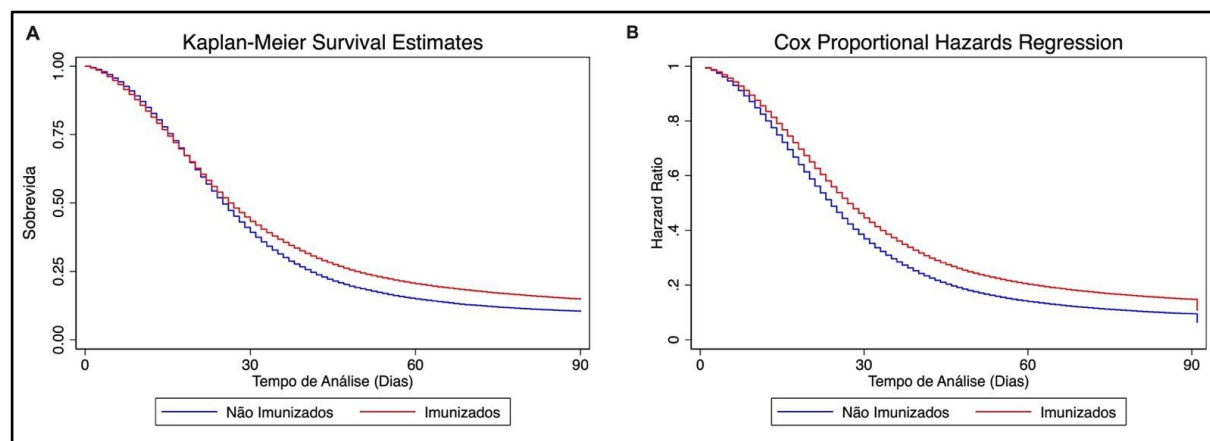
GO	0,74 (0,71-0,78)	0,000	0,76 (0,73-0,80)	0,000
MA	0,71 (0,64-0,78)	0,000	0,70 (0,63-0,77)	0,000
MG	0,74 (0,72-0,76)	0,000	0,82 (0,80-0,85)	0,000
MS	0,86 (0,81-0,92)	0,000	0,97 (0,91-1,04)	0,535
MT	0,55 (0,51-0,61)	0,000	0,68 (0,62-0,74)	0,000
PA	0,69 (0,64-0,73)	0,000	0,74 (0,69-0,80)	0,000
PB	0,79 (0,74-0,861)	0,000	0,85 (0,79-0,92)	0,000
PE	1,01 (0,92-1,10)	0,887	1,04 (0,95-1,13)	0,399
PT	0,76 (0,69-0,85)	0,000	0,85 (0,66-0,82)	0,000
PR	0,69 (0,67-0,71)	0,000	0,84 (0,81-0,87)	0,000
RJ	0,81 (0,79-0,84)	0,000	0,82 (0,80-0,86)	0,000
RN	0,73 (0,66-0,80)	0,000	0,84 (0,76-0,92)	0,000
RO	0,67 (0,60-0,76)	0,000	0,654 (0,57-0,73)	0,000
RR	0,80 (0,60-1,06)	0,125	0,76 (0,58-0,99)	0,045
RS	0,81 (0,78-0,84)	0,000	0,89 (0,85-0,90)	0,000
SC	0,80 (0,76-0,83)	0,000	0,89 (0,850,94)	0,000
SE	0,93 (0,84-1,03)	0,000	0,92 (0,82-1,02)	0,153
SP	0,71 (0,69-0,72)	0,000	0,77 (0,76-0,79)	0,000
TO	0,80 (0,69-0,93)	0,004	0,71 (0,61-0,83)	0,000

5.3 Análise das Curvas de Sobrevida de Pacientes Idosos Hospitalizados

Na Figura 2, estão representadas as Curvas de Sobrevida para a população estudada. Na Figura 4A observa-se que os pacientes imunizados têm maior sobrevida na Curva de Kaplan-Meier em relação aos não imunizados na análise não ajustada (Log-Rank test $p < 0,0001$), com diferença estatisticamente significativa a partir do trigésimo dia de internação. Na Figura 4B observa-se que a maior sobrevida em pacientes imunizados (HR = 0,81, $p < 0,0001$) persiste mesmo após ajuste multivariado por sexo, idade, comorbidades.

Ambos os gráficos corroboram a efetividade da imunização na redução da mortalidade e no aumento da sobrevida de pacientes hospitalizados com COVID-19. A diferença entre as curvas sugere que a vacinação tem um efeito protetor significativo.

Figura 2: Análise Comparativa de Sobrevivência e Risco Relativo entre Indivíduos Não Imunizados e Imunizados



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

5.4 Efetividade da Imunização no Uso de Ventilação Mecânica Invasiva e Não Invasiva

A à análise da efetividade da imunização em pacientes idosos internados por COVID-19 grave na Tabela 6, apresenta dados fundamentais sobre a influência da vacinação no uso de ventilação mecânica, tanto invasiva quanto não invasiva, e os resultados são notavelmente significativos. De acordo com esta tabela, a efetividade da imunização em reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva é destacada por um Odds Ratio (OR) de 0,68 (IC 95%: 0,67 – 0,69), com um $p < 0,0000$. Este resultado indica uma diminuição substancial na probabilidade de pacientes vacinados requererem ventilação mecânica invasiva, ajustados por sexo, idade e comorbidades, reforçando a eficácia da vacinação na prevenção de desfechos graves da doença.

Além disso, a imunização mostrou-se eficaz na redução das internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com um OR de 0,88 (IC 95%: 0,87 – 0,90) e um valor-p igualmente abaixo de 0,0000. Este achado sugere que a vacinação não apenas diminui a severidade da COVID-19 a ponto de evitar a necessidade de ventilação mecânica invasiva, mas também contribui para uma redução geral na gravidade dos casos, evidenciada pela menor taxa de internação em UTI.

Tabela 6: Efetividade da Imunização em Reduzir o Uso de Ventilação Mecânica Invasiva e Não Invasiva em Regressão Logística Multivariada

Categoria	OR¹	IC 95%	Valor-p
Ventilação Invasiva	0,68	0,67 – 0,69	0,000
UTI	0,88	0,87 – 0,90	0,000

¹Ajustados por sexo, idade, comorbidades.

5.5 Efetividade dos Esquemas de Vacinação em Múltiplas Doses para Risco de Morte e Sobrevida

Na Tabela 7, temos uma visão detalhada sobre a efetividade dos esquemas de vacinação de múltiplas doses no que tange ao risco de morte e sobrevida. Este segmento da nossa análise ilumina o papel crucial da sequência completa de vacinação, desde a administração da primeira dose até o reforço, na mitigação dos impactos mais severos da doença.

Tabela 7: Efetividade dos Esquemas de vacinação em Múltiplas Doses para Risco de Morte e Sobrevida

Imunização - Doses	IRR ¹ (IC 95%)	Valor- <i>p</i>	HR ¹ (IC 95%)	Valor- <i>p</i>
Primeira Dose	0,92 (0,91 – 0,93)	0,000	0,95 (0,93 – 0,96)	0,000
Segunda Dose	0,85 (0,84 – 0,86)	0,000	0,87 (0,86 – 0,88)	0,000
Reforço	0,64 (0,63 – 0,65)	0,000	0,73 (0,72 – 0,75)	0,000

¹Ajustados por sexo, idade, comorbidades.

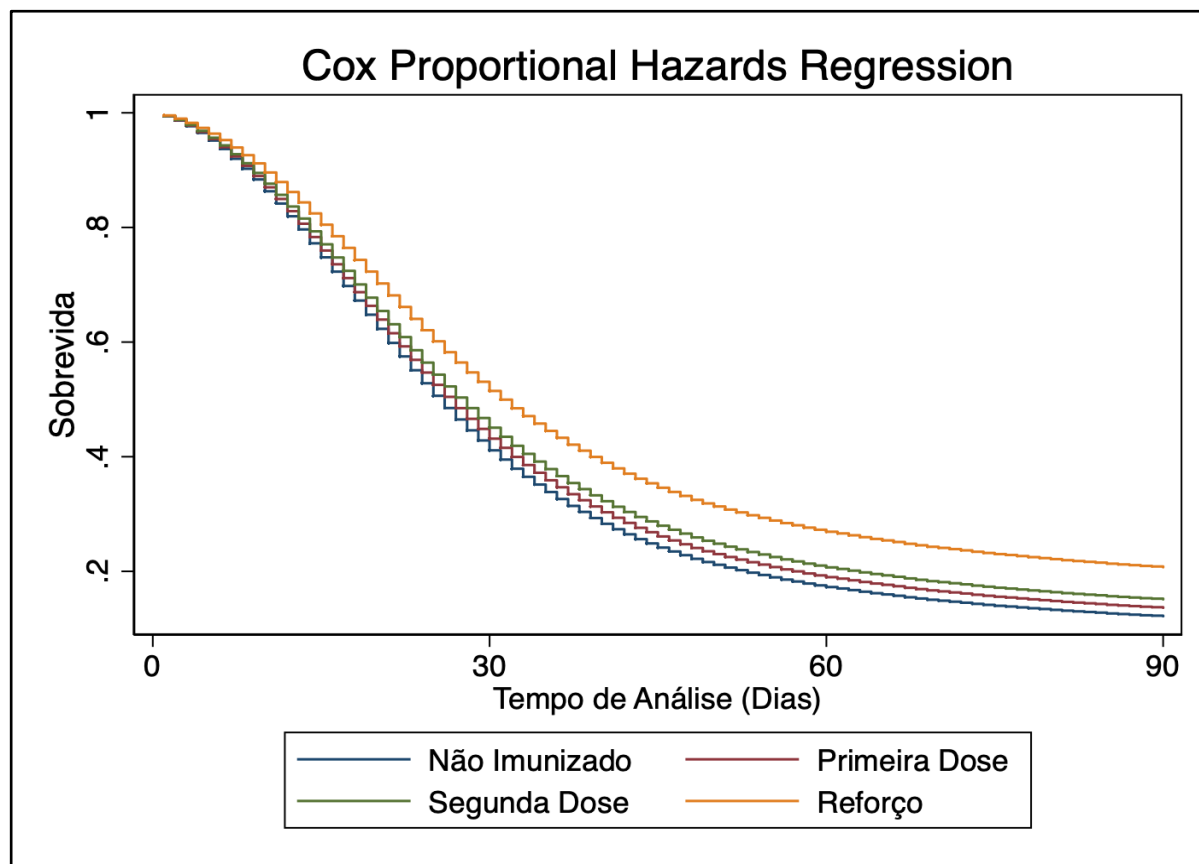
A introdução da campanha de vacinação, marcada pela administração da primeira dose, já exibe uma promessa significativa, com um IRR de 0,92 (IC 95%: 0,91 – 0,93) e um HR de 0,95 (IC 95%: 0,93 – 0,96). Este resultado denota uma eficácia inicial na redução do risco de morte e na melhoria da sobrevida, com uma significância estatística impressionante ($p < 0,0000$), estabelecendo a base para os benefícios subsequentes da vacinação completa.

A conclusão do esquema vacinal básico com a administração da segunda dose amplia a proteção conferida, evidenciada por um IRR de 0,85 (IC 95%: 0,84 – 0,86) e um HR de 0,87 (IC 95%: 0,86 – 0,88). Estes valores sublinham a efetividade aprimorada da vacinação completa em reduzir ainda mais o risco de morte e em elevar a sobrevida dos pacientes, confirmando a importância de completar o esquema inicial de vacinação.

A incorporação da dose de reforço ao esquema de vacinação representa o pico de efetividade, com um IRR dramático de 0,64 (IC 95%: 0,63 – 0,65) e um HR de 0,73 (IC 95%: 0,72 – 0,75). Esses resultados destacam a dose de reforço como um elemento crucial para oferecer a maior proteção contra a morte e para melhorar significativamente a sobrevida em pacientes com COVID-19, enfatizando a sua importância para a prevenção de desfechos graves.

Os achados documentados na Tabela 7, ressaltam a importância crítica de aderir a um esquema de vacinação completo, incluindo a dose de reforço, para maximizar a proteção contra as complicações graves da COVID-19. Isso não apenas reduz a necessidade de intervenções médicas invasivas, como a ventilação mecânica, mas também diminui o risco de morte e melhora a sobrevida entre os pacientes.

Figura 3: Evolução da Sobrevida em Pacientes Idosos com COVID-19: Comparação entre Esquemas de Vacinação



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

O gráfico de regressão de riscos proporcionais de Cox ilustrado na Figura 3, demonstra claramente que a vacinação contra a COVID-19 aumenta a sobrevida de pacientes idosos internados com a doença grave, com a proteção crescendo progressivamente de não imunizados até aqueles que receberam a dose de reforço. Os pacientes não vacinados têm a menor sobrevida, enquanto aqueles que receberam o reforço demonstram a maior taxa de sobrevida ao longo de 90 dias, sublinhando a eficácia das doses múltiplas e reforçadas da vacina em melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade nesse grupo vulnerável.

5.6 Discussão dos resultados

A pandemia de COVID-19 trouxe à tona desafios sem precedentes para a saúde pública global, impondo a necessidade de avaliar continuamente a eficácia das intervenções de saúde, particularmente a vacinação, para proteger as populações vulneráveis (LIANG et al., 2022). Este estudo de coorte retrospectiva nacional concentrou-se em uma ampla amostra de 411.312 pacientes idosos diagnosticados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)/COVID-19,

onde a imunização reduziu o risco de morte em nestes pacientes em 26% com IRR = 0,74 ($p < 0,000$), e aumentou a sobrevida de idosos internados por COVID-19 grave em 19% com HR = 0,81 ($p < 0,0000$).

5.6.1 Fatores de risco para a população idosa

Ter a idade acima de 60 anos já é um fator de risco para desenvolvimento de doenças infecciosas (GUASTAFIERRO et al., 2021; PARK et al., 2023) e somando-se a outros fatores como sexo, comorbidades, e região demográfica pode influenciar para uma maior vulnerabilidade imunológica. Entre os aspectos destacados neste estudo, observou-se uma prevalência de comorbidades considerável tanto entre vacinados (79%) quanto não vacinados (70,9%), com doenças cardíacas (70,6%), diabetes (51,3%), obesidade (13,2%) e condições neurológicas (12,9%) liderando em prevalência, respectivamente. Uma pesquisa realizada no Brasil por Sardinha et al. (2023), usando informações da base de dados SIVEP-GRIPE, explorou as diferenças nas manifestações clínicas de pacientes com e sem doenças cardiovasculares (DCV). Os resultados do estudo indicaram que indivíduos com mais de 60 anos tinham maior propensão a ter cardiopatias e comorbidades associadas, como diabetes e obesidade. Especificamente, a probabilidade de pessoas nesta faixa etária apresentarem cardiopatias era de 81% maior (Razão de Chances (RC): 1,81; Intervalo de Confiança de 95% (IC95%): 1,77-1,86; $p < 0,001$), e para obesidade, a probabilidade era 17% maior (RC: 1,17; IC95%: 1,11-1,23; $p < 0,001$), em comparação com aqueles sem cardiopatias. Estes dados sublinham a fragilidade da população idosa e a importância da vacinação como meio de mitigar os riscos associados a estas condições pré-existentes. Kountouras et al. (2023) destaca em seu trabalho a complexidade da resposta imunológica em idosos devido a "inflamm-ageing" e "immune-senescence", e explica que estes mecanismos patogênicos podem esclarecer a reduzida imunogenicidade observada após a vacinação nesta população, o que basicamente se entende a necessidade de doses de reforço.

Em outro estudo por Sabater et al. (2022) seguindo um modelo de herança recessivo concluiu-se que a presença de comorbidades aumentou ainda mais o risco, com um OR de 2,52, sugerindo que indivíduos com condições de saúde preexistentes são mais susceptíveis a desenvolver formas graves da doença e a necessitar de internação em UTI ou enfrentar o risco de óbito.

Ao explorar a variação regional da efetividade da imunização em pacientes idosos internados por COVID-19 grave em diferentes estados do Brasil, os dados revelam diferenças substanciais entre os estados. Por exemplo, o Amazonas (AM) demonstrou uma das maiores eficácias da vacinação, com um IRR de 0,63 e um HR de 0,74, implicando uma redução

significativa no risco de morte e uma melhora na sobrevida após a imunização. Em contraste, Pernambuco (PE) mostrou uma efetividade de imunização próxima a neutra, com um IRR de 1,01 e um HR de 1,04, sugerindo que outros fatores podem estar influenciando os resultados de saúde neste estado.

No Amazonas os principais achados do estudo mostram uma mudança substancial nos padrões de internações e óbitos em 2021 após o início da vacinação, com aumento do risco entre os mais jovens não vacinados e redução importante entre os idosos vacinados, especialmente naqueles de 60-69 anos. As taxas de internação e óbito globais para os idosos apresentaram reduções de 62% e 63%, respectivamente, após a vacinação. Os resultados são consistentes com a literatura existente que aponta a eficácia das vacinas contra a COVID-19, especialmente em contextos de alta transmissão de variantes preocupantes (ORELLANA et al., 2022).

Não foram encontrados dados sobre os impactos da imunização contra o SARS-CoV-2 no estado de Pernambuco. O grande número de pacientes analisados em Pernambuco sugere que os resultados são mais robustos e representativos da população do estado. No entanto, o fato de o IRR ser 1,01 e o HR ser 1,04, valores próximos ou superiores a 1, indica uma efetividade de imunização próxima a nula ou negativa em reduzir a mortalidade e melhorar a sobrevida, respectivamente. Isso pode ser explicado por várias razões, incluindo alta prevalência de variantes do vírus mais resistentes às vacinas disponíveis, desigualdades no acesso à vacinação e cuidados de saúde, ou ainda a influência de comorbidades na população. Mas não se pode deixar de observar que esses valores negativos podem ser referentes ao preenchimento falho das informações na plataforma SIVEP-GRIPE.

Embora este estudo não forneça dados específicos que correlacionam diretamente os resultados de saúde (como suporte ventilatório ou óbito) com o sexo dos indivíduos. Os fatores de risco associados ao sexo podem influenciar significativamente o risco de contrair a COVID-19 (MALEKI et al., 2020; SABATER et al., 2022). Está bem estabelecido que o gênero masculino está vinculado a uma susceptibilidade aumentada para infecções, bem como a uma maior severidade da doença. Essa maior vulnerabilidade pode ser explicada pelo trabalho de Sabater et al. (2022) que relata o sexo masculino como associado a um aumento significativo do risco, com um OR de 1,98, indicando que os homens têm quase o dobro do risco em comparação com as mulheres de ter desfechos graves da COVID-19 devido a uma imunidade reduzida, que é influenciada por fatores genéticos.

Outro fator de risco foi observado por Park et al. (2023), como sendo pacientes que residem em instalações de cuidados prolongados para critérios de receber a quarta dose da vacina, mostrando uma eficácia de 22,2% contra infecção sintomática, 55,0% contra hospitalização

relacionada à COVID-19, e 63,0% contra COVID-19 grave após a quarta dose da vacina mRNA.

Faz-se necessário destacar que o trabalho de Martins Neto et al. (2023) no Brasil é o que mais se aproxima da proposta do estudo proposto, mencionando que o risco de morte para indivíduos não vacinados era maior em todos os grupos etários, destacando que aqueles com 80 anos ou mais e vacinados com a dose de reforço tinham 36% menos chances de morrer devido à COVID-19 comparado aos que tinham duas doses ou não estavam vacinados (HR = 0.64).

A análise de mortalidade em nosso estudo indica uma taxa de 43,9% na amostra, com uma diferença significativa entre não vacinados (50,2%) e vacinados (40,5%), reforçando o papel vital da vacinação na redução da mortalidade entre os idosos.

Ademais, a pesquisa aponta para a eficácia dos esquemas de vacinação em múltiplas doses, onde a dose de reforço se mostrou particularmente efetiva em aumentar a sobrevida e diminuir o risco de morte, enfatizando a importância da completa adesão ao esquema vacinal.

5.6.2 Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 no desfecho Óbito

Este estudo investigou a efetividade da vacinação contra a COVID-19, enfocando especificamente no desfecho de óbito entre pacientes idosos hospitalizados por formas graves da doença. Para os achados quantitativos principais como Redução do Risco de Mortalidade foi constatado que a vacinação diminuiu o risco de óbito em 26% entre os pacientes idosos, apresentando um Índice de Risco Relativo (IRR) de 0,74 ($p < 0,0000$) após ajustes para variáveis como idade, sexo e comorbidades. Também foi evidenciado o aumento de 19% na sobrevida para o mesmo grupo, com um Hazard Ratio (HR) de 0,81 ($p < 0,0000$), sugerindo que a vacinação não apenas reduz o risco de morte, mas também melhora as perspectivas de sobrevida para os pacientes idosos que são hospitalizados com a doença em estado grave.

Foi percebido variações na Efetividade da Vacinação por Região e Estado: O estudo destacou as diferenças significativas na efetividade da vacinação entre diferentes regiões e estados do Brasil, apontando para uma redução variada no risco de morte e melhorias na sobrevida, o que sublinha a heterogeneidade da resposta à vacinação em um país diversificado. Outro fator importante a ser destacado foi o impacto dos Esquemas de Vacinação em Múltiplas Doses. A pesquisa ressalta a grande importância de seguir o esquema completo de vacinação, incluindo a dose de reforço, para maximizar a proteção contra as complicações graves da COVID-19. Os resultados mostram uma diminuição progressiva no risco de morte e um aumento na sobrevida com a administração da primeira dose (IRR = 0,92; HR = 0,95), segunda dose (IRR = 0,85; HR = 0,87), e especialmente após a dose de reforço (IRR = 0,64; HR = 0,73), evidenciando a dose de reforço como o elemento mais eficaz para proteção máxima.

Através da análise de diversos estudos, incluindo aqueles realizados em Singapura (ACP JOURNALS, 2022), e Coreia (PARK et al., 2023), onde se investigou sobre a eficácia de esquemas vacinais heterólogos, podemos extrair insights valiosos sobre a efetividade das vacinas. O estudo de Singapura, evidenciou a eficácia de uma quarta dose da vacina de mRNA contra infecção sintomática por SARS-CoV-2, hospitalização relacionada à COVID-19 e casos severos da doença em indivíduos com 80 anos ou mais, apresentando efetividade de 22,2% para infecção sintomática, 55,0% para hospitalização, e 63,0% para doença severa (ACP JOURNALS, 2022). Na Coreia, a eficácia da quarta dose durante a circulação das variantes Omicron BA.2 e BA.5 mostrou proteção significativa, com eficácia de 67,7% contra infecções críticas até 60 dias após a vacinação, diminuindo ligeiramente para 62,1% após 61 a 90 dias. Outro estudo coreano investigou a eficácia da vacinação heteróloga, enfatizando sua capacidade de reduzir infecções críticas e mortes entre a população idosa. A eficácia contra a morte para receptores de 4 doses de vacinas de mRNA foi de 96,1%, enquanto para aqueles que receberam uma dose de vetor viral seguida de 3 doses de mRNA, a eficácia foi de 90,8% (ACP JOURNALS, 2022; PARK et al., 2023).

A análise dos efeitos da vacinação contra a COVID-19 no Brasil um ano após sua introdução oferece informações valiosas sobre o impacto na morbidade e mortalidade em diferentes faixas etárias. Através da análise dos dados coletados pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) entre janeiro e outubro de 2021, evidencia-se a eficácia das vacinas administradas no Brasil, abrangendo a CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen (CAMPOS, 2021). Os resultados demonstram uma redução significativa no risco de infecção, hospitalização e óbito, com a proteção variando entre 83% e 99% para todos os imunizantes. Especificamente, a eficácia da vacinação demonstrou um declínio notável na taxa semanal média de mudança (AWPC) de indicadores de morbimortalidade pós-introdução da vacinação: taxa de hospitalização (de 15,3% para -6,0%), gravidade (de 0,4% para -0,2%), taxa de letalidade (de 0,3% para -0,2%) e mortalidade (de 20,5% para -4,3%) (PERCIO et al., 2022). Ainda sobre o estudo de Percio et al. (2022), a cobertura vacinal esteve inversamente associada a indicadores-chave, implicando uma diminuição na taxa de hospitalização (IRR: 0.974), mortalidade (IRR: 0.975) e letalidade para pessoas com 60 anos ou mais (IRR: 0.997), após o ajuste por faixa etária, sexo, mês de diagnóstico e status de saúde. Estes resultados são corroborados por dados do CDC, que enfatizam os benefícios da vacinação em prevenir doenças graves, hospitalizações e mortes, além de representar uma forma mais segura e confiável de construir proteção em comparação com a infecção pelo vírus (CDC, 2023).

A eficácia das vacinas contra a COVID-19 no Brasil é particularmente notável na

prevenção de desfechos graves entre indivíduos abaixo de 60 anos, onde todas as vacinas demonstraram proteção acima de 85% contra o risco de hospitalização e acima de 89% para o risco de óbito. Entre a população mais idosa, observou-se uma queda na efetividade, especialmente com a CoronaVac, onde a proteção contra formas graves da doença foi de 81% para indivíduos entre 60 e 69 anos, diminuindo para 64% em maiores de 80 anos. Este declínio na proteção em idosos pode ser atribuído a vários fatores, incluindo o tempo desde a última vacinação e a vulnerabilidade do grupo, que foi predominantemente imunizado com a CoronaVac (CAMPOS, 2021).

Consequentemente, a análise de Percio et al. (2022) destaca o impacto positivo da vacinação na redução das tendências de morbidade e mortalidade por COVID-19 no Brasil, mesmo diante de três ondas epidêmicas e da circulação de variantes de preocupação. Esses achados reiteram a importância da continuidade dos esforços de vacinação, incluindo a administração de doses de reforço, para maximizar a proteção contra a COVID-19, especialmente entre as populações vulneráveis.

Martins Neto et al. (2023) mostrou que, em todos os grupos etários, os indivíduos vacinados tiveram uma maior sobrevida em comparação com os não vacinados. A sobrevida foi medida utilizando curvas de Kaplan-Meier, e os resultados mostraram diferenças estatisticamente significativas a favor da vacinação. Especificamente, a curva de sobrevida ilustrou que o risco de morte para indivíduos não vacinados era maior em todos os grupos etários, reforçando a eficácia da vacinação em proteger contra a mortalidade por COVID-19. O que isso significa é que, independentemente da idade, a vacinação contra a COVID-19 aumenta a chance de sobrevida diante da doença. A inclusão da dose de reforço amplifica esse efeito protetor, especialmente entre os mais vulneráveis, como os idosos. Esses dados não apenas confirmam a eficácia das vacinas, mas também destacam a importância crítica de completar o esquema vacinal com a dose de reforço para obter a máxima proteção contra os efeitos graves da COVID-19.

Esses dados ilustram a importância da vacinação, inclusive de doses de reforço, na diminuição da mortalidade entre idosos afetados pela COVID-19. A variação na efetividade pode nestes estudos citados depender do regime vacinal adotado, com a vacinação heteróloga apresentando-se como uma estratégia eficaz, particularmente contra variantes emergentes do vírus.

Portanto, a implementação de campanhas de vacinação, incluindo a aplicação de doses múltiplas ou reforços heterólogos, é essencial para proteger contra a COVID-19 e minimizar os seus desfechos mais graves. A continuidade da pesquisa sobre a efetividade das vacinas é vital para adaptar estratégias de imunização frente às mudanças epidemiológicas e ao surgimento de

novas variantes.

5.6.3 Efetividade da Vacinação contra a COVID-19 no desfecho Suporte Ventilatório

Neste estudo, a análise quantitativa da efetividade da vacinação contra a COVID-19 revelou um impacto notável na diminuição da necessidade de suporte ventilatório entre pacientes idosos hospitalizados devido à doença grave. Especificamente, os resultados demonstraram uma Redução na Necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva, onde a vacinação resultou em uma diminuição significativa na necessidade de ventilação mecânica invasiva, evidenciada por um Odds Ratio (OR) ajustado de 0,68 (IC 95%: 0,67–0,69; $p < 0,0000$), indicando que a vacinação reduz a probabilidade de necessidade de suporte ventilatório invasivo em 32%, um indicador de casos graves de COVID-19. O impacto na Redução de Internações em UTI foi observado devido a redução nas internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com um OR de 0,88 (IC 95%: 0,87–0,90; $p < 0,0000$), apontando para um decréscimo de 12% na necessidade de internação em UTI entre os vacinados comparados aos não vacinados. Isso reflete a eficácia da vacinação em prevenir a progressão da doença para formas que exigem cuidados intensivos.

A efetividade da vacinação contra a COVID-19, particularmente no que se refere ao desfecho de necessidade de suporte ventilatório, constitui um aspecto crítico na avaliação do impacto das estratégias de imunização adotadas mundialmente. Através da análise dos dados apresentados e dos resultados extraídos de diversas fontes, incluindo estudos conduzidos por entidades de renome como a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (CAMPOS, 2021) e análises globais sobre a eficácia das vacinas, é possível estabelecer um diálogo comparativo com os achados da pesquisa realizada, que foca na redução da necessidade de suporte ventilatório invasivo e não invasivo como um desfecho crítico (CDC, 2023; PERCIO et al., 2022).

De acordo com os dados apresentados, a vacinação apresentou um impacto substancial na redução da gravidade dos casos de COVID-19, refletido na diminuição da necessidade de hospitalizações e, consequentemente, no uso de suporte ventilatório (PERCIO et al., 2022). Os resultados indicam que a cobertura vacinal esteve inversamente associada a indicadores de morbimortalidade, com uma redução significativa na taxa de hospitalização (IRR: 0.974) e mortalidade (IRR: 0.975), assim como na letalidade para indivíduos com 60 anos ou mais (IRR: 0.997). Este achado é corroborado pela evidência de que as vacinas COVID-19 disponíveis nos Estados Unidos são eficazes em proteger as pessoas de ficarem gravemente doentes, serem hospitalizadas e morrerem.

Comparativamente, as análises deste estudo destacam uma diminuição notável na taxa total de mortalidade de 43,9% na amostra estudada, com 50,2% dos participantes não imunizados

vindo a óbito em comparação com 40,5% entre aqueles que foram imunizados. Este dado é particularmente relevante, uma vez que reflete não apenas a eficácia da vacinação em prevenir o óbito, mas também em mitigar a gravidade da doença a ponto de reduzir a necessidade de suporte ventilatório invasivo (ventilação mecânica), observada em 22,4% dos indivíduos, e não invasiva, em 57,7%.

A análise de dados coletivos do estudo da Fiocruz evidencia a ampla gama de efetividade das diferentes vacinas administradas no Brasil, com proteção variando entre 83% e 99% contra desfechos graves (internação ou óbito), reforçando a importância da vacinação como ferramenta primária na prevenção de casos severos da COVID-19 que requerem suporte ventilatório (CAMPOS, 2021).

O estudo de Martins Neto et al. (2023) não forneceu dados específicos sobre o uso de suporte ventilatório, mas enfatizou a eficácia da vacinação na redução da gravidade dos casos, o que indiretamente pode influenciar a necessidade de suporte ventilatório.

Em contraste, a efetividade das vacinas mostra uma tendência de diminuição com o avançar da idade, especialmente notável com a CoronaVac, onde a proteção contra formas graves da doença em pessoas com mais de 80 anos de idade foi de apenas 64%. Este aspecto sublinha a necessidade de estratégias de vacinação focadas e adaptadas às populações de maior risco, visando otimizar a proteção contra a necessidade de intervenções de suporte ventilatório crítico (CAMPOS, 2021).

5.6.4 Limitações e pontos fortes do estudo

O presente estudo aborda uma questão de vital importância social e sanitária. Ao focar na população idosa, reconhecida por sua vulnerabilidade ao SARS-CoV-2, o estudo oferece informações significativas sobre o impacto da vacinação na redução da mortalidade. Empregando uma metodologia rigorosa, guiada pelas diretrizes da iniciativa STROBE, este trabalho se destaca pela amplitude da análise, cobrindo variáveis como gênero, etnia, idade, presença de comorbidades e necessidade de assistência ventilatória. Essa abordagem permite uma compreensão abrangente das interações entre a imunização e os desfechos de saúde em idosos afetados pela COVID-19.

No entanto, como em qualquer estudo observacional retrospectivo, existem limitações inerentes ao desenho da pesquisa que merecem atenção. O risco de viés de seleção, decorrente da utilização de dados preexistentes, não pode ser subestimado. Ademais, a dependência de informações secundárias disponíveis no sistema SIVEP-GRIPE introduz o potencial para vieses de informação, dada a variabilidade na precisão e completude dos registros. Essas limitações

destacam desafios relacionados à qualidade dos dados, que podem influenciar a interpretação dos resultados.

Apesar dessas considerações, o estudo apresenta robustez metodológica e relevância temática inquestionáveis. A análise abrangente e o foco na população idosa contribuem de maneira decisiva para o entendimento do papel da vacinação no combate à infecção pelo SARS-CoV-2. Os achados deste estudo têm o potencial de informar e influenciar políticas públicas e estratégias de saúde focadas na proteção de grupos vulneráveis. A ênfase na eficácia da imunização reforça a importância da vacinação como ferramenta crucial na mitigação da mortalidade por COVID-19 entre os idosos.

Em resumo, a dissertação representa uma contribuição valiosa para o campo da imunologia e saúde pública, oferecendo evidências que podem guiar ações futuras no enfrentamento da infecção da COVID-19. Apesar de suas limitações, o estudo destaca-se pelo potencial impacto em promover uma compreensão mais profunda da efetividade das estratégias de vacinação, particularmente entre as populações mais suscetíveis à COVID-19.

6 CONCLUSÃO

A conclusão do trabalho de dissertação intitulado “A efetividade da imunização na mortalidade de idosos com síndrome respiratória aguda grave por covid-19 no brasil: um estudo nacional de coorte retrospectiva” é que a vacinação contra a COVID-19 é efetiva em reduzir a mortalidade e melhorar a sobrevida em pacientes idosos hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)/COVID-19 no Brasil. O estudo revelou que a imunização reduziu o risco de morte em 26% e aumentou a sobrevida em 19% entre os pacientes idosos, mesmo após ajustes para variáveis críticas como idade, sexo e comorbidades. Os achados também sublinham a importância de completar o esquema vacinal, incluindo a dose de reforço, para maximizar a proteção contra as complicações graves da doença. Além disso, o estudo destacou diferenças regionais significativas na efetividade da vacinação, apontando para a necessidade de estratégias de saúde pública adaptadas para proteger e tratar eficazmente a população idosa no contexto da pandemia global.

REFERÊNCIAS

ACP JOURNALS. **Background: The Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2 and reports of waning immunity after the first vaccine booster dose have prompted numerous countries to recommend a fourth dose for individuals at higher risk for severe disease.** ACP Journals. [S.l.], 4 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9578545/pdf/aim-olf-M222042.pdf>>. Acesso em: [08 mar. 2024]. DOI: 10.1371/journal.pone.0263140. PMID: 35120165; PMCID: PMC8815985.

AKANDE, O. W. et al. **Comunicação de risco durante emergências de saúde na Nigéria: Quais são seus desafios?** Revista de saúde pública na África, v. 14, n. 1, 1943, 2023. <https://doi.org/10.4081/jphia.2023.1943>.

ANVISA. **Uso emergencial das vacinas: linha do tempo na Anvisa.** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/uso-emergencial-das-vacinas-linha-do-tempo-na-anvisa>. Acesso em: [01 jan. 2024].

AQUINO, E. M. L.; SILVEIRA, I. H.; PESCARINI, J.; AQUINO, R.; SOUZA-FILHO, J. A. **Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: Potenciais impactos e desafios no Brasil.** *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 25, n. suppl 1, p. 2423-2446, abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520287/>>. Acesso em: [21 set .2022].

ARAÚJO, P. O. et al. **Idosos institucionalizados: vulnerabilidades e estratégias de enfrentamento da Covid-19 no Brasil.** *Invista Educ Enferm.*, v. 39, n. 1, e07, fev. 2021. DOI: 10.17533/udea.iee.v39n1e07.

BAENA, C. et al. **Aging and the COVID-19 pandemic: The inter-related roles of biology, physical wellbeing, social norms and global health systems.** *Maturitas*, v. 167, p. 99-104, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.07.008.

BOING, A. F. et al. **Descobrimos iniquidades na cobertura vacinal contra a Covid-19 para adultos e idosos no Brasil: um estudo multinível de dados de 2021-2022.** *Vacina*, v. 41, n. 26, p. 3937-3945, 13 jun. 2023. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.05.030.

BRAUNING, A. et al. **Aging of the immune system: focus on natural killer cells phenotype and functions.** *Cells*, v. 11, n. 6, p. 1017, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11061017>. Acesso em: [14 fev. 2024].

CAMPOS, A.C. **Covid-19: todas as vacinas administradas no Brasil têm efetividade.** Agência Brasil, 2021. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-12/covid-19-todas-as-vacinas-administradas-no-brasil-tem-efetividade>. Acesso em: 03 mar. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Benefícios de obter uma vacina COVID-19.** Atualizado em 22 de setembro de 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/vaccine-benefits.html>. Acesso em: [07 fev. 2024].

CHAVDA, V.P.; SONI, S.; VORA, L.K.; KHADELA, A.; AJABIYA, J. **mRNA-Based Vaccines and Therapeutics for COVID-19 and Future Pandemics.** *Vaccines (Basel)*, v. 10, n. 12, p.

2150, 15 dez. 2022. DOI: 10.3390/vaccines10122150. PMID: 36560560; PMCID: PMC9785933.

CROOKE, S. N. et al. **Immunosenescence: A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses.** *Experimental Gerontology*, v. 124, 110632, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110632>. Acesso em: [14 fev. 2024].

ELA, J. et al. **Desafios da vacinação e imunidade de rebanho em COVID-19 e estratégias de gestão.** *Clin Respir J*, v. 16, n. 11, p. 708-716, nov. 2022. DOI: 10.1111/crj.13543. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/crj.13543>. Acesso em: [15 out. 2023].

ELM, E. Von et al. **The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.** *Epidemiology and Infection*, v. 136, n. 7, p. 865 –, 2008.

ESMAEILI, E.D. et al. **A taxa global de letalidade devido a COVID-19 em pacientes idosos hospitalizados por sexo, ano, produto interno bruto e continente: uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão.** *New Microbes and New Infections*, v. 51, p. 101079, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.nmni.2022.101079.

FERREIRA, L. S. et al. **Estimando o impacto da implementação e do momento da vacinação contra a COVID-19 no Brasil: uma análise contrafactual.** *Lancet Reg Health Am.*, v. 17, 100397, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100397.

FERREIRA, Leonardo Souto et al. **Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: a counterfactual analysis.** *The Lancet Regional Health - Americas*, [s.l.], v. 17, 100397, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100397>. Acesso em: 13 fev. 2024.

FIO CRUZ. **Monitora Covid-19 avalia cobertura dos testes em massa no controle da epidemia no Brasil.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/monitoracovid-19-avalia-cobertura-dos-testes-em-massa-no-controle-da-epidemia-no-brasil>. Acesso em: 14 jan. 2024.

FREITAS, C. M. et al. **Observatório Covid-19 Fiocruz: uma análise da evolução da pandemia de fevereiro de 2020 a abril de 2022.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, n. 10, p. 2845-2855,

2023. DOI: 10.1590/1413-812320232810.10412023.

GAIGHER, J. M.; LACERDA, I. B.; DOURADO, M. C. N. **Demência e saúde mental durante a pandemia COVID-19: uma revisão sistemática.** *Psiquiatria de Frente*, v. 13, art. 879598, 7 jul. 2022. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.879598.

GOV. (2022). **Estatuto da Pessoa Idosa assegura direitos de pessoas com 60 anos ou mais.** 26/07/2022. Acesso em: [https://www.gov.br/mdh/pt-br/assuntos/noticias/2022/eleicoes-2022-periodo-eleitoral/estatuto-do-idoso-assegura-direitos-de-pessoas-com-60-anos-ou-mais#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20lei,dar%20prioridades%20%C3%A0s%20pessoas%20idasas.\(07/01/2024\).](https://www.gov.br/mdh/pt-br/assuntos/noticias/2022/eleicoes-2022-periodo-eleitoral/estatuto-do-idoso-assegura-direitos-de-pessoas-com-60-anos-ou-mais#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20lei,dar%20prioridades%20%C3%A0s%20pessoas%20idasas.(07/01/2024).)

GUASTAFIERRO, E. et al. **Percepção de risco de idosos durante a pandemia COVID-19 na região da Lombardia da Itália: uma pesquisa transversal.** *J Gerontol Soc Trabalho*, v. 64, n. 6, p. 585-598, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01634372.2020.1870606>. Acesso em: 3 jan. 2024. DOI: 10.1080/01634372.2020.1870606.

GÜNL, F. et al. **Disparando em um alvo-efetividade móvel e desafios emergentes para o desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2.** *Vacinas (Basileia)*, v. 9, n. 10, p. 1052, 22 set. 2021. DOI: 10.3390/vacinas9101052. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines9101052>. Acesso em: [15 out. 2023].

HABAS, K.; NGANWUCHU, C.; SHAHZAD, F.; GOPALAN, R.; HAQUE, M.; RAHMAN, S.; MAJUMDER, A. A.; NASIM, T. **Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec;18(12):1201-1211.

HANKE, T. **Novos vetores e plataformas vacinais: mRNA, DNA, vetores virais.** *Curr Opin HIV AIDS*, v. 17, n. 6, p. 338-344, 1 nov. 2022. DOI: 10.1097/COH.0000000000000763.

HEATH, P. T.; GALIZA, E. P.; BAXTER, D. N. et al. **Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine.** *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 13, p. 1172-1183, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659.

KELLEY, C. F.; KELLEY, K. N. **Role of geriatricians in managing COVID-19 in older**

persons. Journal of the American Geriatrics Society, v. 68, n. 5, p. 927-929, 2020.

KHURROO, Mohammad Sultan; KHURROO, Mohammad; KHURROO, Mehnaaz S.; SOFI, Ahmad A.; KHURROO, Naira S. (2020). **COVID-19 vaccines: A race against time in the middle of death and devastation!**. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, (), S0973688320300906–. doi:10.1016/j.jceh.2020.06.003.

KOUNTOURAS, et al. **COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness against Elderly Frail People.** *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. (2023). 59(2), 202. <https://doi.org/10.3390/medicina59020202>.

KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. **Can China's COVID-19 strategy work elsewhere?** Science 2020; 367(6482): 1061-1062.

KYRIAKIDIS, N.C., LÓPEZ-CORTÉS, A., GONZÁLEZ, E.V., GRIMALDOS, A.B., PRADO, E.O. (2021). **SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates.** NPJ Vaccines, 6(1), 28. DOI: 10.1038/s41541-021-00292-w.

L. N. G. C. **Clinical Characteristics and Outcomes among Vaccinated and Unvaccinated Patients with Cardiovascular Disease Who Were Hospitalized for COVID-19 in Brazil: Retrospective Cohort.** *Vaccines (Basel)* 11, (2023).

LI, G.; BAI, Y.; HASHIKAWA, T. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.** Journal of Medical Virology, v. 92, n. 6, p. 552-555, 2020.

LIANG, C. K et al. **COVID-19 Vaccines in Older Adults: Challenges in Vaccine Development and Policy Making.** Clin Geriatr Med, v. 38, n. 3, p. 605-620, ago. 2022. doi: 10.1016/j.cger.2022.03.006. Epub 21 mar. 2022. PMID: 35868676; PMCID: PMC8934735.

MALEKI DANA, P. et al. **Uma visão sobre as diferenças de sexo em pacientes com COVID-19: Quais são as possíveis causas?** Prehosp Disaster Med, v. 35, n. 4, p. 438-441, ago. 2020. DOI: 10.1017/S1049023X20000837. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1049023X20000837>. Acesso em: 18 jun. 2020. PMID: 32600476;

PMCID: PMC7327162.

MARRA, Alexandre R. et al. **The effectiveness of COVID-19 vaccine in the prevention of post-COVID conditions: a systematic literature review and meta-analysis of the latest research.** Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology, [s.l.], v. 3, n. e168, p.1–16, 2023. DOI: 10.1017/ash.2023.447.

MARTINS NETO, C.; SILVEIRA, V. N. da C.; SILVA, F. N. da; DIAS JÚNIOR, J. de J.; BRANCO, M. dos R. F. C.; SANTOS, A. M. dos; OLIVEIRA, B. L. C. A. de. **Características clínico-epidemiológicas e sobrevida de casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por covid-19 segundo esquema vacinal contra covid-19 no Brasil 2021-2022: estudo prospectivo.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 32, n. 4, e2023128, 2023. Disponível em: <2237-9622-ress-32-04-e2023128.pdf (nih.gov)>. Acesso em: 03 mar. 2024.

McCABE, S. D. et al. **Unraveling Attributes of COVID-19 Vaccine Hesitancy and Uptake in the U.S.: A Large Nationwide Study.** medRxiv [Preprint]. 2 jul. 2021. DOI: 10.1101/2021.04.05.21254918. Atualização em: Sci Rep., v. 13, n. 1, art. 8360, 24 maio 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **"É o passaporte para uma vida nova", diz Queiroga durante vacinação em massa na Ilha de Paquetá (RJ).** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/junho/201de-o-passaporte-para-uma-vida-nova201d-diz-queiroga-durante-vacinacao-em-massa-na-ilha-de-paqueta-rj>. Acesso em: [13 fev. 2024].

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Saúde já enviou doses da vacina contra a Covid-19 para imunizar 100% dos idosos previstos no público prioritário da primeira etapa.** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/fevereiro/saude-ja-enviou-doses-da-vacina-contr-a-covid-19-para-imunizar-100-dos-idosos-previstos-no-publico-prioritario-da-primeira-etapa>. Acesso em: [18 nov. 2023].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Covid-19 Casos e Óbitos.** 2022. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: [14 nov. 2023].

MOROWITZ, J. M. et al. **Role of SARS-CoV-2 in Modifying Neurodegenerative Processes in Parkinson's Disease: A Narrative Review.** Brain Sci., v. 12.

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha; SILVA, Líllian Oliveira Pereira da. **Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 117-121, 22 out. 2020. Revista Brasileira de Análises Clínicas.

OPAS, 2022 - **Histórico da pandemia de COVID-19.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: [17 out. 2022].

OPAS, 2023 - **WHO COVID-19 dashboard.** Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=c>. Acesso em: [13 fev. 2024].

ORELLANA, Jesem Douglas Yamall et al. **Mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 após substancial vacinação de idosos em Manaus, Amazonas, Brasil.** Caderno de Saúde Pública, [s.l.], v. 38, n. 5, 2022. DOI: 10.1590/0102-311XPT192321.

PARK, Seon Kyeong et al. **Effectiveness of Heterologous COVID-19 Vaccine Booster in Korean Elderly Population 2022.** J Korean Med Sci. 2023, v. 38, n. 19, e143. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e143. Disponível em: <https://jkms.org>. Acesso em: 19 abr. 2023.

PERCIO, J., MENDES CABRAL, C., FONTANA SUTILE TARDETTI FANTINATO, F., Maria de Assis, D., Stella Guzmán-Barrera, L., & Navegantes de Araújo, W. (2022). **Efeito da vacinação contra Covid-19 um ano após sua introdução no Brasil.** Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines, 8(25). <https://doi.org/10.1186/s40794-022-00183-5>.

POLACK, F.P., THOMAS, S.J., KITCHIN, N., et al. (2020). **Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.** New England Journal of Medicine, 383(27), 2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

POSSAS, C. et al. **Vaccine Innovation for Pandemic Preparedness: Patent Landscape, Global Sustainability, and Circular Bioeconomy in Post-COVID-19 era.** Circ Econ Sustentar, v. 1, n. 4, p. 1439-1461, 2021. DOI: 10.1007/s43615-021-00051-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43615-021-00051-y>. Acesso em: [15 out. 2023].

ROGIER, T.; EBERL, I.; MORETTO, F.; SIXT, T.; CATHERINE, F.-X.; ESTÈVE, C.; PIROTH, L. (2021). **COVID-19 or not COVID-19? Compared characteristics of patients hospitalized for suspected COVID-19.** *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(9), 2023–2028.

SABATER MOLINA, Maria et al. **Polymorphisms in ACE ACE2 AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease.** *PLOS ONE*, [S.l.], v. 17, n. 2, e0263140, Feb. 2022. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263140>. Acesso em: [08 jan. 2022].

Sardinha, D. M., Ferreira, A. L. da S., Guimarães, R. J. de P. S. e., Lima, K. V. B. & Lima, SARWAR, M.U. et al. **Eficácia do mundo real das vacinas COVID-19 inativadas contra a variante de preocupações: meta-análise.** *J. Infectar Saúde Pública*, v. 17, n. 2, p. 245-253, fev. 2024. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.12.005. Publicado eletronicamente em 12 dez. 2023. PMID: 38141544.

ŠTERZL, I.; ABSOLONOVÁ, K.; FIŠEROVÁ, A. **Resposta imune à vacinação em idosos (Imunitní odpověď na vakcinaci u starších lidí).** *Vnitřní lékařství*, v. 67, E-8, p. 14–18, 2021.

TARIGHI, P. et al. **A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment** *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V., 15 mar. 2021.

TEISSIER, T. et al. **Interconexões entre inflamação e imunossenescência durante o envelhecimento.** *Células*, v. 11, n. 3, p. 359, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11030359>. Acesso em: [11 jan. 2024].

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. (2020). **The COVID-19 epidemic.** *Tropical Medicine & International Health*, 25(3), 278–280. *Vírus*. 2019; 11 (1):59.

VOYSEY, M., COSTA CLEMENS, S. A., MADHI, S. A., WECKX, L. Y., FOLEGATTI, P. M., ALEY, P. K., et al. (2021). **Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.** *The Lancet*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

WEISKOPF, D. et al. **Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome.** Science Immunology, v. 5, n. 48, eabd2071, 2020.

ZHANG, Y.; ZENG, G.; PAN, H.; LI, C.; HU, Y.; CHU, K.; ... WANG, W. **Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 18-59 years: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial.** The Lancet Infectious Diseases, v. 21, n. 5, p. 181-192, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).