



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LUÍZA OLIVEIRA RAMAGEM

GABRIEL RAMOS MUNIZ BRAGA

**PERFIL DE ÓBITO PELA COVID-19 EM UTI DE UM HOSPITAL GERAL NO
DISTRITO FEDERAL NO PERÍODO DE MARÇO DE 2020 A ABRIL DE 2022**

BRASÍLIA

2023



LUÍZA OLIVEIRA RAMAGEM

GABRIEL RAMOS MUNIZ BRAGA

**PERFIL DE ÓBITO PELA COVID-19 EM UTI DE UM HOSPITAL GERAL NO
DISTRITO FEDERAL NO PERÍODO DE MARÇO DE 2020 A ABRIL DE 2022**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa do CEUB.

Orientação: Maristela Fraga Pereira Portella

BRASÍLIA

2023

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho à memória de todos aqueles que padeceram pela COVID-19. O julgo amargo do flagelo não passou despercebido. Nenhuma perda pode ser pormenorizada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus por nos ter concedido a permissão de realizar este trabalho, por nos ter concedido também força, direcionamento, coragem, perseverança e disciplina para cumprir nossos feitos.

Além disso, não teria sido possível concluir este trabalho sem a excelência e disponibilidade de nossa querida orientadora, Maristela Portella, que nos acolheu e nos rendeu ensinamentos que levaremos para o resto de nossas vidas.

Ademais, gostaríamos de agradecer ao Dr. Hemerson Luz que nos conectou com o Hospital das Forças Armadas (HFA) e nos auxiliou durante o processo de escolha do tema deste trabalho. Durante nossa jornada, também foi fundamental o acolhimento e prestatividade dos funcionários do HFA que nos auxiliaram durante o processo da coleta de dados, em especial Ricardo Barros (Anatomia Patológica), Adalberto (Anatomia Patológica), Alexandre (Divisão de Arquivo Médico e Estatística – DAME), Márcia Giovana (Núcleo de Vigilância e Epidemiologia Hospitalar/Vacinas), Dra. Filomena Carvalho (Chefe da Anatomia Patológica), Dra. Laura Appi e Dr. Nilceu José Oliveira (Divisão de Ensino da Direção Técnica de Ensino e Pesquisa – DTEP).

Agradecemos aos nossos pais pela dádiva da existência e por todo o suporte nesta jornada. Também agradecemos a nossos amigos, em especial Lucas Gobbi, pelo companheirismo e apoio durante esse último ano.

Por fim, agradecemos aos familiares dos pacientes que participaram da pesquisa e que nos permitiram utilizar seus dados em prol da ciência, para que cada vez mais a comunidade científica tenha conhecimento a respeito da fisiopatologia da COVID-19, doença esta que tirou-lhes entes amados.

“A morte deixa uma mágoa que ninguém pode curar, o amor deixa uma memória que ninguém pode roubar”.

(Khalil Gibran)

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença que foi identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, China, e causou uma das pandemias mais desafiadoras dos últimos tempos. Dentre as principais manifestações dessa doença causada pelo SARS-CoV-2 está um quadro respiratório agudo potencialmente fatal principalmente para pacientes mais velhos, com comorbidades e não vacinados adequadamente. Apesar de já terem ocorrido avanços no combate à doença, principalmente através da criação de vacinas efetivas contra o vírus, este ainda está em circulação e pode sofrer mutações que criam novas variantes com potencial de causar surtos de casos e mortes na população. **Objetivos:** Analisar o perfil de óbito, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Forças Armadas (HFA), em Brasília, DF, pela COVID-19, relacionado ao estado vacinal, à idade, ao sexo e à pré-existência de comorbidades dos pacientes. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com abordagem quantitativa e qualitativa através da análise de dados constantes nos prontuários dos 234 pacientes internados com COVID-19 na UTI do hospital geral selecionado, no período de março de 2020 a abril de 2022, maiores de 18 anos, com tempo mínimo de permanência na unidade de 24 horas e que vieram a óbito pela doença. As variáveis analisadas para elaboração do perfil de óbito foram: data de óbito; idade; sexo; presença de comorbidade; tipo de comorbidade; número de doses aplicadas de vacina contra a COVID-19; estado vacinal em relação à COVID-19; fabricantes da 1ª, 2ª e 3ª doses das vacinas contra COVID-19 aplicadas e suas datas de aplicação. O processamento dos dados e elaboração dos gráficos deu-se através do software estatístico (RStudio) na versão 4.2.2. **Resultados:** Foi identificado que, quanto ao sexo, 44.44% eram mulheres e 55.56% eram homens. Sobre a faixa etária, 80,74% dos pacientes possuíam 60 anos de idade ou mais, 9,82% tinham a idade entre 50 e 59 anos, 6,83% entre 40 e 49, 2,13% entre 30 a 39. Não houve nenhum óbito entre 18 e 29 anos. Sobre as comorbidades: 88,03% dos pacientes a apresentavam, sendo as quatro primeiras mais prevalentes: a hipertensão arterial sistêmica (HAS), fatores de risco - principalmente obesidade e sobrepeso -, Diabetes Mellitus tipo 2 e outras doenças cardiovasculares. Sobre a vacinação, 73,93% não haviam tomado a vacina e 25,64% haviam tomado - sendo 13,25% apenas uma dose, 9,4% duas doses e 2,99% três doses -. Das vacinas aplicadas, 53,33% eram CoronaVac, 40% eram Oxford-AstraZeneca e 6,67% eram Pfizer. Relacionando o tempo decorrido entre a primeira dose da vacina e a data da morte, houve uma queda nos primeiros 6 meses, mas um aumento após 7 meses. **Conclusão:** Concluiu-se que houve uma maior mortalidade em pacientes do sexo masculino, com 60 anos ou mais, em portadores de comorbidades - sobretudo as cardiopatias, vasculopatias, distúrbios metabólicos e sobrepeso ou obesidade -, que as vacinas foram efetivas em prevenir o óbito pela COVID-19 quando comparada aos não vacinados e quanto maior o número de doses da vacina aplicadas, menor o número de óbitos.

Palavras-chave: covid-19; perfil de óbito; brasil.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
OBJETIVOS	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1. Surgimento da COVID-19 e seu impacto no Brasil	12
2.2. Fisiopatologia da COVID-19	18
2.3. Perfil de óbito causado pela COVID-19	20
2.4. Mecanismo de ação, eficiência e efetividade das vacinas disponibilizadas pelo governo brasileiro (Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, CoronaVac, Janssen)	25
3. MÉTODO	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICES	46
APÊNDICE A — Quantidade de óbitos por sexo	46
APÊNDICE B — Gráfico de colunas do número de mortes por faixa etária	46
APÊNDICE C — Gráfico de colunas da presença de comorbidade	47
APÊNDICE D — Frequência das comorbidades	47
APÊNDICE E — Gráfico de colunas do estado vacinal	48
APÊNDICE F — Gráfico de colunas da quantidade de vacinas aplicadas por marca	48
APÊNDICE G — Gráfico de colunas da quantidade de vacinas aplicadas por marca e dose	49
APÊNDICE H — Gráfico de linhas da data de aplicação por dose	49
APÊNDICE I — Histograma do tempo em dias entre a primeira dose e óbito	50
APÊNDICE J — Gráfico <i>boxplot</i> do tempo em dias entre a primeira dose e óbito	50
APÊNDICE K — Medidas resumo do tempo em dias entre a primeira dose e óbito	50

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surge na cidade chinesa de Wuhan uma série de quadros de doença respiratória aguda infecciosa (Parasher, 2020). Após um mês, em 9 de janeiro de 2020, o patógeno causador dessa doença foi descoberto como um novo coronavírus, pertencente à família *Coronaviridae* (Parasher, 2020; Bhardwaj *et al.*, 2021). A partir da descoberta, o Comitê Internacional de Taxonomia nomeou o vírus causador do quadro como "Síndrome da Doença Respiratória-Coronavírus-2" (SARS-CoV-2) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a doença como "Doença de Coronavírus-2019" ou "COVID-19" (Bhardwaj *et al.*, 2021).

A doença, que de início estava presente apenas no continente asiático, logo se espalhou pelo mundo e tornou-se uma questão emergencial de saúde pública de caráter internacional, de modo que, em 11 de março de 2020 a OMS declarou-a como uma pandemia (Crimi *et al.*, 2020; World Health Organization, 2020). Nos mais de 200 países que reportaram a contaminação (Parasher, 2020), os impactos da doença sobre os sistemas de saúde foram significativos e foram necessárias medidas sem precedentes para a contenção da infecção (Crimi *et al.*, 2020).

A moléstia em questão está sobretudo relacionada ao processo infeccioso das vias aéreas superiores e inferiores, uma vez que o vírus está conectado à invasão das células encontradas na mucosa do trato respiratório, por estas apresentarem uma grande quantidade de proteínas transmembranares denominadas enzima conversora da angiotensina II (ECA2), pela qual o agente patológico em questão possui expresso tropismo e por meio da qual o mesmo evagina para o interior do hospedeiro (Trogakos *et al.*, 2021).

A ECA2 é um importante componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Portanto, com a destruição das células que abrigam esta enzima em sua membrana, todo o sistema em questão fica comprometido, ocasionando assim, patologias não apenas no sistema respiratório - como a própria insuficiência respiratória -, mas também causando edema, cardiopatias, angiopatias e nefropatias (Gacche *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao sistema respiratório e imediatas repercussões, é imperioso frisar que as células pulmonares com maior presença da ECA2 em sua membrana são os pneumócitos tipo 2, responsáveis pela produção do líquido surfactante pulmonar. Desta forma, sem a produção do surfactante, ocorre o colapamento dos alvéolos e a realização da

hematose fica comprometida ou mesmo inviabilizada (Xu *et al.*, 2020).

Em adição, com a destruição celular ocasionada pelo agente invasor, inicia-se um processo inflamatório sistêmico não controlado como resposta imune da pessoa infectada. E, em decorrência dos mecanismos fisiológicos da inflamação, além dos sinais e sintomas supracitados, algumas complicações podem vir a desenvolverem-se, como por exemplo: sinais de uma hipercoagulabilidade, ocasionada por aumento nos níveis séricos de fibrinogênio e D-dímero, podendo mesmo evoluir para um quadro de coagulação vascular disseminada (CIVD), levando a complicações como trombozes, isquemias e aneurismas (Orsi *et al.*, 2020).

Desde o início da pandemia de SARS-CoV-2, há outro desafio que preocupa profissionais da saúde, gestores de políticas públicas e a população: o surgimento de novas variantes do vírus. Dentre aquelas que foram identificadas até o momento, destacam-se a Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron, as quais estão associadas principalmente ao aumento da transmissibilidade e da virulência do patógeno (Aleem; Samad; Slenker, 2022).

O advento do vírus SARS-CoV-2 trouxe novos desafios à humanidade como o mapeamento de seu código genético, a compreensão de sua fisiopatologia, o entendimento de quais são os grupos de risco da doença e a razão de o serem, que medidas poderiam ser aplicadas, qual a virulência, a letalidade, as sequelas e sobretudo como seria realizado o manejo dos pacientes infectados e a implementação de medidas preventivas.

Com o decorrer da pandemia, houve uma grande mortalidade causada pela doença supracitada, que pode ser evidenciada principalmente pela elevada taxa média específica de mortalidade por COVID-19 em 2020, por 100 mil habitantes, por faixa etária e país, apresentada pela Bélgica (168,5%), Reino Unido (108,3%), Espanha (107,9%), Estados Unidos (101,4%), França (98,4%) e Brasil (91,2%) (Hecksher, 2021). Logo, é imperioso analisar a efetividade do principal meio apontado como solução para a pandemia: a vacina (Pearce, 2021). Simultaneamente, há genuíno interesse e questionamento acerca da efetividade de vacinas desenvolvidas em tempo relativamente rápido (Kuter, 2021).

Deve-se reconhecer, também, a emergência no entendimento dos fatores que envolvem a pandemia de COVID-19, de forma a buscar meios para a sua solução, diminuindo seu impacto nas esferas individual e social. Esse impacto foi percebido sobretudo no âmbito econômico, tendo em vista o empobrecimento mundial (The World Bank, 2022), o que está intimamente relacionado à queda de índices de qualidade em saúde, à exposição a maiores riscos e ao impedimento do acesso à serviços de qualidade (The World Bank, 2014).

Ademais, durante o período pandêmico, observou-se uma diminuição no diagnóstico, acompanhamento e tratamento de outras patologias, por receio dos pacientes de contraírem a COVID-19. Isso levou a um aumento da mortalidade por outras doenças de fácil diagnóstico e que já eram consideradas controladas, como as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), além de subnotificações nesta mesma área. (Morales, 2021).

Percebeu-se também uma grande desconfiança acerca da vacinação não apenas pela rapidez com que as vacinas foram desenvolvidas e aprovadas (Australian Government, 2021), mas também pela disseminação de informações falsas. Esse fato propiciou o aumento da insegurança da população em se imunizar e estar ciente da real importância e eficácia dessa intervenção (Conger, 2021).

Portanto, é de grande necessidade que haja, não apenas uma análise dos mecanismos fisiopatológicos e epidêmicos da COVID-19, mas também de medidas que possam ser tomadas para combatê-la de forma efetiva. É fundamental a verificação da eficácia do meio mais apontado como sendo a solução da pandemia: a vacinação (United Nations News, 2021). Com isso, será possível desenvolver políticas públicas cada vez mais eficazes e com enfoque nos grupos mais vulneráveis, mitigando os impactos na mortalidade, nos aspectos socioeconômicos e na saúde.

Até o presente momento, o Brasil foi um dos países mais afetados pela pandemia, com o total de 704.659 óbitos confirmados acumulados até o dia 1º de agosto de 2023 (Brasil, 2023a). Apesar do rápido surgimento de vacinas contra o patógeno (Kuter, 2021), o número de mortes em decorrência da doença ainda é significativo. Isso porque até a mesma data, haviam ocorrido 10.806 óbitos pela doença no Brasil apenas em 2023 (Brasil, 2023a).

Ainda que em 5 de maio de 2023 o diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, tenha declarado o fim da COVID-19 como uma emergência de saúde pública, isso não significa que a doença não seja mais uma ameaça global, uma vez que ela continua a afetar significativamente a saúde em todo o mundo. Isso porque o vírus ainda encontra-se em circulação, podendo matar e sofrer mutações que podem criar novas variantes com potencial de causar surtos de casos e mortes (Nações Unidas Brasil, 2023).

Ademais, cumpre ressaltar que apesar da tendência de queda observada pela pandemia, principalmente nos últimos 12 meses com o aumento da imunização por vacinas eficazes, ainda há pacientes por todo o mundo lutando por suas vidas em terapia intensiva, bem como há pacientes que irão viver no futuro próximo com os efeitos debilitantes das

condições pós-COVID, ou a chamada "COVID longa" (Nações Unidas Brasil, 2023). Consequentemente, é de suma importância a análise e compreensão dos fatores fisiológicos e epidemiológicos que culminam em tais números.

Para isso, este trabalho possui como finalidade analisar o impacto do estado vacinal dos pacientes no perfil de óbito pela COVID-19, juntamente com outros fatores como sexo, idade e presença de comorbidades. Nesse sentido, foi escolhido como sítio de análise a UTI de um hospital geral devido à riqueza de dados que podem ser obtidos. Assim, foi selecionado o Hospital das Forças Armadas (HFA), localizado em Brasília, DF. Isso porque este caracteriza-se como um hospital terciário público, vinculado ao Ministério da Defesa, que possui um total de 90 leitos hospitalares disponíveis (Brasil, 2023b).

Segundo os dados mais recentes do HFA, datados de outubro de 2022, dentre os 70 leitos de enfermaria, 1 estava ocupado por paciente em tratamento da COVID-19, enquanto que dos 10 leitos de UTI, zero estavam ocupados por pacientes com a doença (Brasil, 2023b). No entanto, no auge da pandemia, em março de 2021, o hospital apresentava ocupação de 90% de seus leitos totais de UTI em razão da alta demanda da população por tratamento (Vargas, 2021). Portanto, nota-se participação ímpar do hospital nesse cenário de tratamento da COVID-19, em Brasília.

OBJETIVOS

Desse modo, a presente pesquisa possui como objetivo principal analisar o perfil de óbito, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Forças Armadas (HFA), em Brasília, DF, pela COVID-19, relacionado ao estado vacinal, à idade, ao sexo e à pré-existência de comorbidades dos pacientes.

Já como objetivos secundários, este estudo propõem-se a (i) descrever a fisiopatologia da COVID-19; (ii) analisar a efetividade das vacinas disponibilizadas pelo governo brasileiro na redução da mortalidade causada pelo SARS-CoV-2, nos pacientes admitidos na UTI do HFA, em Brasília, DF; (iii) analisar a efetividade comparando diferentes números de doses das vacinas disponibilizadas pelo governo brasileiro nos pacientes admitidos na UTI do HFA, em Brasília, DF; (iv) analisar o perfil epidemiológico dos óbitos pela COVID-19 relacionado à faixa etária nos pacientes admitidos na UTI do HFA, em Brasília, DF; (v) analisar o perfil

epidemiológico dos óbitos pela COVID-19 relacionado ao sexo nos pacientes admitidos na UTI do HFA, em Brasília, DF; (vi) analisar o perfil epidemiológico dos óbitos pela COVID-19 relacionado com a pré-existência de comorbidades nos pacientes admitidos na UTI do HFA, em Brasília, DF; e (vii) analisar o perfil epidemiológico dos óbitos pela COVID-19 relacionado ao quadro vacinal nos pacientes admitidos na UTI do HFA, em Brasília, DF.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Surgimento da COVID-19 e seu impacto no Brasil

Os primeiros casos registrados de ocorrência da doença do coronavírus, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foram inicialmente reportados por oficiais na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019 (World Health Organization, 2020a; De Jesus, 2022). Investigações realizadas pelas autoridades chinesas identificaram casos nos quais seres humanos começaram a ter sintomas no início de dezembro de 2019 (World Health Organization, 2020a).

Embora alguns dos primeiros casos identificados tivessem algum tipo de ligação com um mercado de alimentos localizado na cidade de Wuhan, em outros essa conexão não foi encontrada. Isso porque muitos dos primeiros pacientes a apresentarem a doença eram donos de barracas, funcionários, ou visitantes regulares desse mercado (World Health Organization, 2020a).

Também em dezembro de 2019, foram recolhidas amostras ambientais deste mercado, as quais testaram positivo para o SARS-CoV-2, o que sugere que o referido mercado de Wuhan foi não só o local onde o surto iniciou-se, mas também onde ele teve a oportunidade de amplificar-se. Assim, em 1º de janeiro de 2020, o mercado foi fechado para evitar novas contaminações (World Health Organization, 2020a).

Atualmente, três são as principais hipóteses postuladas que explicariam o surgimento do SARS-CoV-2: (i) origem zoonótica; (ii) origem laboratorial; e (iii) origem obscura (Thakur *et al.*, 2022). Após a realização do sequenciamento genético do vírus e da análise da literatura disponível até o momento sobre o assunto, a teoria da origem zoonótica foi eleita como a

mais aceita, uma vez que o SARS-CoV-2 provavelmente originou-se através de populações de morcegos (World Health Organization, 2020b; Thakur *et al.*, 2022).

Considerando que normalmente há um contato limitado entre seres humanos e morcegos, é mais provável que a transmissão do vírus para humanos tenha se dado através de outra espécie animal (World Health Organization, 2020b). Estudos demonstram que a fonte animal de infecções por SARS-CoV-2 são morcegos e que tal vírus também pode ser transmitido para gatos, cachorros e pangolins (Leroy; Gouilh; Brugère-Picoux, 2020).

Todas as sequências genéticas publicadas do SARS-CoV-2 realizadas isoladas de casos humanos são muito similares, o que sugere que o início do surto tenha resultado de uma introdução pontual na população humana proximamente à época em que o vírus foi relatado pela primeira vez, em dezembro de 2019, em Wuhan, China (World Health Organization, 2020a).

No entanto, cumpre ressaltar que pesquisas mais recentes indicam que, como existe uma lacuna significativa na evolução entre o SARS-CoV-2 e os vírus animais mais próximos, é improvável que o SARS-CoV-2 tenha se espalhado diretamente dos morcegos para os humanos. Provavelmente, o(s) evento(s) de transmissão ocorreu(m) no contexto de locais onde a população de alta densidade está em contato com animais vivos suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 e vendidos vivos para alimentação nos mercados de Wuhan, que foram os primeiros e principais epicentros do SARS-CoV-2 (Pagani *et al.*, 2023).

Contudo, esses vírus altamente relacionados não foram identificados nos animais presentes nos mercados de Wuhan durante a fase inicial da pandemia de COVID-19. Essa lacuna fomentou a especulação de uma fuga de vírus do Instituto de Virologia de Wuhan (WIV), onde a pesquisa sobre vírus relacionados à SARS foi intensificada após a disseminação global de SARS-CoV de 2002–2003. A análise das primeiras sequências de Wuhan identificou duas linhagens independentes de SARS-CoV-2 que foram distribuídas simultaneamente em diferentes mercados de animais selvagens de Wuhan e provavelmente transmitidas por animais selvagens ou de criação ainda não identificados vendidos nos mercados (Pagani *et al.*, 2023).

A suspeita de que esse vazamento do vírus tenha ocorrido é realizada com base em algumas evidências: (i) o genoma viral não coincide 100% com o do morcego coronavírus; (ii) o possível animal hospedeiro intermediário não foi identificado; (iii) os laboratórios de nível 4 tendem a trabalhar com patógenos perigosos que não possuem vacinas ou tratamentos

disponíveis; (iv) esses centros investigam animais como morcegos e vírus com potencial para desencadear futuras pandemias; e (v) os laboratórios tendem a utilizar técnicas de pesquisa que já há algum tempo preocupam a comunidade científica, a qual é denominada de pesquisa de ganho de função, que consiste em alterar funções por meio da genética reversa de um vírus para estudá-lo de forma abrangente, de modo a aumentar as funções de um patógeno, bem como sua transmissibilidade, letalidade ou capacidade de superar uma resposta imune, vacinas ou medicamentos (Gaviria; Martin, 2023).

Assim, até o presente momento, não é possível fazer uma conclusão definitiva e mais tempo e pesquisa são necessários para esclarecer conclusivamente este assunto, se de fato for possível fazê-lo. Isso porque apesar de parecer evidente que a transmissão teve origem no mercado de Wuhan, ainda há três questões fundamentais que não foram definitivamente respondidas. Primeiro, de onde veio o vírus? Em segundo lugar, qual era o hospedeiro animal intermediário? E terceiro, por que o genoma do vírus não foi 100% reproduzido em nenhum dos coronavírus encontrados em morcegos? Desse modo, esclarecer essas questões é um aspecto fundamental na preservação da saúde pública (Gaviria; Martin, 2023).

Uma vez originado e disseminado, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (Yesudhas; Srivastava; Gromiha, 2021). Posteriormente, em 11 de março de 2020, a mesma agência passou a caracterizar o COVID-19 como uma pandemia em razão de sua alta transmissibilidade e severidade naquele momento (World Health Organization, 2022).

A partir de então, a COVID-19 emerge como a crise de saúde global mais significativa após a pandemia de influenza ocorrida em 1918 e vem causando devastação, com diversos países continuando a ter várias ondas de surto dessa doença viral (Aleem; Samad; Slenker, 2022). Comparado ao SARS-CoV, vírus surgido na China em 2003 e que provocou um surto significativo de síndrome aguda respiratória, o SARS-CoV-2 possui uma transmissão de humano para humano mais rápida e alastrou-se por todos os continentes (Yesudhas; Srivastava; Gromiha, 2021).

Além do SARS-CoV, outro coronavírus também foi responsável por causar impactos significativos à saúde pública em escala internacional. Em 2012, o "Middle East Respiratory Syndrome" (MERS-CoV), ou Síndrome Respiratória do Oriente Médio, também foi identificado em seres humanos, demonstrando que os coronavírus podem ser transmitidos de animais para humanos e que representam um risco à sociedade em qualquer momento. Assim, outros

coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2, possuem a capacidade de ultrapassar a barreira de espécies de maneira a afetar humanos, podendo causar surtos de doenças respiratórias severas e fatais (Yesudhas; Srivastava; Gromiha, 2021).

Usualmente, os coronavírus podem causar doenças respiratórias, gastrointestinais e no sistema nervoso central, tanto em seres humanos como em animais, ameaçando vidas humanas e gerando prejuízos econômicos nos países que afeta. Ademais, tais vírus também possuem uma alta capacidade de adaptação a novos ambientes através de mutações e são programados para alterarem o tropismo de seus hospedeiros, configurando-se como ameaças constantes e a longo prazo (Yesudhas; Srivastava; Gromiha, 2021).

Contudo, há outra característica importante do SARS-CoV-2 que é motivo de preocupação global, especialmente após a descoberta de variantes desse vírus, dentre as quais destacam-se a Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron. Tal característica diz respeito ao fato de que mutações adaptativas no genoma viral podem alterar o potencial patogênico do vírus. Mesmo a troca de um único aminoácido possui a capacidade de afetar drasticamente a capacidade de um vírus de escapar do sistema imunológico do hospedeiro e complicar o progresso do desenvolvimento de uma vacina efetiva contra o vírus (Aleem; Samad; Slenker, 2022).

O vírus causador da COVID-19, assim como outros vírus de RNA, está sujeito à evolução genética ao se adaptar ao seu novo hospedeiro, o ser humano, de modo a desenvolver mutações ao longo do tempo que possuem a capacidade de gerar múltiplas variantes que podem ter características diferentes em relação às suas cepas ancestrais. Apesar da evolução genética do SARS-CoV-2 ter sido mínima durante a fase inicial da pandemia, com o surgimento de uma variante dominante chamada D614G, a qual foi associada à maior transmissibilidade e menor propensão de causar uma forma mais grave da doença, ao longo do tempo foram surgindo outras variantes, as quais foram classificadas como Variantes de Interesse (VOI), Variantes de Preocupação (VOC), ou Variantes sob Monitoramento (VUM) (Aleem; Samad; Slenker, 2022; Choi; Smith, 2021).

As VOIs são definidas como uma variante do SARS-CoV-2 com alterações genéticas conhecidas por afetar as características do vírus, como transmissibilidade, gravidade da doença, escape imunológico, escape diagnóstico ou terapêutico. Ademais, também são identificadas como causadoras de transmissão comunitária significativa, geradoras de grupos múltiplos de pessoas infectadas em vários países com prevalência relativa crescente e de

número crescente de casos ao longo do tempo. Ainda, também estão relacionadas a outros impactos epidemiológicos aparentes para sugerir um risco emergente para a saúde pública global (Choi; Smith, 2021).

Já as VUMs são variantes do SARS-CoV-2 com alterações genéticas que supostamente afetam as características do vírus com alguma indicação de que podem representar um risco futuro. No entanto, a evidência de impacto fenotípico ou epidemiológico não é clara, exigindo monitoramento aprimorado e avaliação repetida enquanto se aguarda novas evidências (Choi; Smith, 2021).

Por fim, as VOCs são definidas como uma variante do SARS-CoV-2 que atende à definição de VOI e demonstrou estar associado a uma ou mais das seguintes alterações em grau de importância para a saúde pública global: (i) aumento na transmissibilidade ou mudança prejudicial na epidemiologia da COVID-19; (ii) aumento da virulência ou mudança na apresentação clínica da doença; ou (iii) diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou dos diagnósticos, vacinas e terapêuticas disponíveis (Choi; Smith, 2021). Já estiveram em circulação as VOCs Alfa, Beta, Gama e Delta. Contudo, segundo a OMS, até o dia 15 de março de 2023, a única variante circulante e mais preocupante é a Ômicron (World Health Organization, 2023).

Em relação aos impactos sociais observados após o anúncio da pandemia, ocorreu a implantação de diversas medidas sociais e de saúde pública ao redor do mundo com o objetivo de diminuir a taxa de transmissão do vírus e a taxa de mortalidade causada pela doença. Dentre elas, estão medidas de proteção, medidas ambientais, medidas de vigilância, medidas de distanciamento físico e medidas relacionadas a restrições de viagens internacionais (World Health Organization, 2021).

No Brasil, os impactos causados pelo COVID-19 foram significativos e sem precedentes. O primeiro registro no país ocorreu em fevereiro de 2020 e, inicialmente, os casos observados encontravam-se em grandes metrópoles, de modo que, posteriormente, foram se espalhando para cidades de médio e pequeno porte (Pontes *et al.*, 2022). Conseqüentemente, foi necessária a tomada de medidas e formulação de políticas públicas para controle do número de infecções, dentre as quais destaca-se o aumento do número de leitos, tanto em enfermarias quanto em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), ainda que tal aumento tenha sido insuficiente para a demanda da população por serviços hospitalares no auge da pandemia (Pontes *et al.*, 2022).

Até o dia 1º de agosto de 2023, foram registrados 37.717.062 de casos confirmados acumulados de infecção e 704.659 óbitos acumulados pelo SARS-CoV-2 (Brasil, 2023a). Contudo, a situação da doença no país se move em direção positiva. Isso porque, após o início da vacinação no país em 17 de janeiro de 2021, com a CoronaVac, do Instituto Butantan e da Sinovac (Instituto Butantan, 2022a), e a continuidade da campanha nos meses seguintes, alcançando diversas faixas etárias e disponibilizando a 2ª dose e as doses de reforço, também de imunizantes de outros fabricantes, pode-se observar que foram aplicadas 516.272.943 doses da vacina monovalente e 26.752.844 doses da vacina bivalente até o dia 1º de agosto de 2023 (Brasil, 2023c).

No dia 5 de maio de 2023, o diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, declarou o fim da COVID-19 como uma emergência de saúde pública. Contudo, isso não significa que a doença não seja mais uma ameaça global, uma vez que ela continua a afetar significativamente a saúde em todo o mundo. Isso porque o vírus ainda encontra-se em circulação, podendo matar e sofrer mutações que podem criar novas variantes com potencial de causar surtos de casos e mortes na população (Nações Unidas Brasil, 2023).

Mesmo que uma tendência de queda tenha sido observada na pandemia, principalmente nos últimos 12 meses com o aumento da imunização por vacinas eficazes, ainda há pacientes por todo o mundo lutando por suas vidas em terapia intensiva, bem como há pacientes que irão viver no futuro próximo com os efeitos debilitantes das condições pós-COVID, ou a chamada "COVID longa" (Nações Unidas Brasil, 2023). Dessa forma, é fundamental a análise e compreensão dos fatores fisiológicos e epidemiológicos que culminam em tais números.

Portanto, para o combate ao SARS-CoV-2 e suas possíveis complicações continue ocorrendo, é fundamental a existência de um sistema nacional de saúde que colete dados de seus pacientes e quantifique os efeitos da doença com base em dados como o número de óbitos por idade, etnia e ambiente de atendimento, estratificado por área de cuidado, tal como enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Pontes *et al.*, 2022). Ademais, apesar do progresso feito na campanha de vacinação contra a COVID-19, é imprescindível que a eficácia das vacinas disponíveis no Brasil seja observada, uma vez que a presença de variantes representa uma ameaça ao progresso feito até aqui (Aleem; Samad; Slenker, 2022).

2.2. Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 é pertencente à família Coronaviridae, ou seja, é um vírus envelopado de RNA simples de sentido positivo com capsídeo de simetria helicoidal. Em seu envelope viral, percebe-se a existência de uma bicamada lipídica, em que encontram-se a membrana, envelope e proteínas estruturais. Contudo, destacam-se as glicoproteínas denominadas Spike (S), cujo ápice apresenta uma estrutura denominada RBD, intrínseca aos processos infecciosos e à eficácia das vacinas (Park *et al.*, 2020).

Em paralelo, tem-se a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), uma proteína transmembrana do tipo carboxipeptidase e de regulação negativa, intimamente relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Atuando como um contrabalanço em face à enzima conversora de angiotensina (ECA), a ECA2 impede a atuação da ECA, ao converter a angiotensina II - agente vasoconstritor e produto da ECA - em angiotensina-(1-7) - agente vasodilatador -, impossibilitando assim a vasoconstrição, atuando também no equilíbrio hidro-eletrolítico e conseqüentemente na regulação da pressão arterial (Guyton *et al.*, 2017).

Apesar de estudos iniciais apontarem para uma maior presença de ECA2 no intestino, rins, apêndice e coração (The Human Protein Atlas, 2022), estudos mais recentes indicam uma presença significativa da proteína não apenas no epitélio nasal e partes do trato respiratório - o que configura o primeiro estágio da doença - (Sungnak *et al.*, 2020), mas também em células alveolares do tipo II no pulmão (AT 2) - desenhando o segundo estágio da doença -, células estas primariamente responsáveis pela produção de surfactante, impedindo que o alvéolo colabe (Xin *et al.*, 2020; Hamming *et al.*, 2020). Concomitante, credita-se a não observação de processos infecciosos pela COVID-19 através das ECA2s pelas vias alimentares à hipótese de o PH ácido do sistema digestório inutilizar a ação viral (Petto *et al.*, 2021).

Novas evidências científicas indicam uma afinidade extremamente significativa entre as glicoproteínas S, encontradas no coronavírus e mais especificamente a sua região denominada RBD, e as ECA2s, encontradas nas membranas de algumas células - (e.g.) AT 2-, possibilitando a entrada do patógeno através do processo de endocitose ou pela fusão de membrana (Trogakos *et al.*, 2021; Petto *et al.*, 2021). A expressão dos genes correspondentes à ECA2 encontrados nas AT 2 estão fortemente correlacionadas ao processo

de replicação, ciclo de vida e síntese do genoma viral (Gacche *et al.*, 2021). Isso implica em uma maior vulnerabilidade dos tecidos pulmonares à infecção pelo SARS-CoV, ou ao menos uma percepção da virulência sendo exercida sobre esses tecidos.

Ao conectar-se à ECA2, o vírus não apenas inativa aquele sítio de ligação momentaneamente (Petto *et al.*, 2021), como também tardiamente proporciona a destruição da célula, desbalanceado o SRAA, o que suscita uma produção anormal e excessiva de angiotensina II, permitindo uma vasoconstrição extraordinária e indesejada. Desta forma, desencadeia-se a hemorragia em capilares pulmonares, acarretando o ativamento de um processo inflamatório pulmonar que por sua vez gera alterações por todo o trato respiratório incluindo a unidade alvéolo-capilar. Com isso, ocorre sua disfuncionalidade, uma vez que há aumento na permeabilidade de membrana e extravasamento de líquido para o lúmen, dificultando a realização da hematose e gerando edema pulmonar. Na tentativa de compensação, aumenta-se a frequência e o volume respiratório, o que pode levar à exaustão do diafragma e à síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (Trougakos *et al.*, 2021).

A última e terceira fase da doença, marcada por uma hiperinflamação sistêmica, se dá pela viremia originada por hemorragia prolongada dos capilares pulmonares, ocasionando a perda da integridade hemato-alveolar. Com isso, há a ativação do sistema imunológico devido a sucessivas pirocitoses. Neutrófilos começam a liberar armadilhas extracelulares (AEN) que ao invés de atingirem os patógenos indesejados, acabam atingindo outros neutrófilos, incorrendo em um efeito cascata indesejado. Essa disfunção imunológica desencadeia uma tempestade de citocinas, liberação excessiva dos inflamassomas, comprometendo o organismo como um todo e encaminhando o quadro para uma falência múltipla dos órgãos. (Trougakos *et al.*, 2021).

Conforme estudos, ao analisar-se o perfil de óbito pela COVID-19, nota-se uma mortalidade maior para os pacientes portadores de comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), obesidade e dislipidemia (Mahamat-Saleh, 2021). No que diz respeito à HAS, um agravamento do quadro pode ser correlacionado à uma piora dos mecanismos inibitórios da ECA2 interrompidos pela ação viral, principalmente quando observada em idosos (Gallo *et al.*, 2022). Esse efeito pode ser piorado no idoso, tendo em vista a presença de uma maior rigidez arterial.

Contudo, não está claro ainda a associação entre a DM-2 e o COVID-19. Estudos sugerem que a presença da DM-2 está relacionada ao aumento nos níveis séricos ou atividade

de alguns agentes biomoleculares promovedores de COVID-19 como: a citocina CXCL10, o fator de von Willebrand - responsável por transportar o fator VIII, importante agente de coagulação, ocasionando a formação de microtrombos -, o TNF-alfa que favorece a formação de IL-8 responsável pela tempestade de citocinas e a ECA - responsável pela formação de angiotensina II, um agente vasoconstritor -. O estudo também aponta o desenvolvimento da DM-2 como sendo resultante de alterações nas vias metabólicas, sendo, portanto, uma das sequelas causadas pelo COVID-19 (Cao *et al.*, 2023). Já nos pacientes que apresentam dislipidemia e obesidade, a presença de aterosclerose encaminha para um quadro hipertensivo, agravado pela fisiopatologia do vírus.

2.3. Perfil de óbito causado pela COVID-19

A compreensão das características de pacientes que foram hospitalizados e a óbito em razão da infecção pelo SARS-CoV-2 é fundamental para que os profissionais de saúde e agentes do governo possam desenvolver estratégias mais acertadas para prevenir e atenuar os efeitos da infecção que acomete a parcela da população que possui maior risco de contato com a doença (Pontes *et al.*, 2022).

É fundamental ter ciência dos principais fatores de risco da doença, como forma de identificar quais indivíduos estão mais vulneráveis aos efeitos dela. Isso, por sua vez, permite a tomada de ação individual por parte dos pacientes que possuem tais fatores de risco, em direção à prevenção, bem como a realização de perfis clínicos quando da hospitalização desses pacientes e de um melhor monitoramento e policiamento por parte do governo (Booth, 2021).

Para que isso seja analisado, é necessária a realização de estudos em diferentes hospitais ao redor do mundo, de modo que o perfil de hospitalização e morte causado em razão da infecção pelo SARS-CoV-2 seja elucidado, especialmente levando em consideração o momento em que tal pesquisa foi feita, seja ele de ascensão, difusão ou estabilização da pandemia. Até o presente momento, diversos estudos buscaram analisar os principais fatores que levaram à hospitalização e óbito dos pacientes acometidos pela COVID-19, especialmente nos momentos de ascensão e difusão da pandemia.

Dentre eles, destaca-se um estudo de coorte multicêntrico, realizado em 65 hospitais do Estados Unidos, de 4 de março a 4 de abril de 2020, onde foram analisados 2.215 adultos com casos confirmados de COVID-19 que foram admitidos nas UTIs dos referidos hospitais. Buscando compreender os fatores associados a óbitos por COVID-19 em pacientes em estado crítico durante o período de referência, tal pesquisa utilizou para correlação informações dos pacientes como dados demográficos, presença de comorbidades, presença de disfunções orgânicas, bem como características e o número de leitos de UTI dos hospitais nos quais estavam internados (Gupta *et al.*, 2020).

No estudo americano, dentre os 2.215 pacientes analisados, todos possuíam ao menos uma comorbidade e a idade média foi de 60,5 anos, sendo 1.436 (64,8%) do sexo masculino e 1.738 (78,5%) do sexo feminino (Gupta *et al.*, 2020). O desfecho primário foi mortalidade hospitalar em 28 dias, o que representa uma taxa de mais de 1 para cada 3 pacientes analisados. Aos 28 dias após a admissão na UTI, 784 pacientes (35,4%) morreram, 824 (37,2%) receberam alta e 607 (27,4%) permaneceram internados. Já ao final do período do estudo, 875 pacientes (39,5%) morreram, 1.203 (54,3%) receberam alta e 137 (6,2%) permaneceram hospitalizados (Gupta *et al.*, 2020).

Os fatores independentemente associados à morte incluíram idade avançada, sexo masculino, possuir índice de massa corporal mais alto, apresentar doença arterial coronariana, ter câncer ativo e apresentar hipoxemia, disfunção hepática e disfunção renal na admissão na UTI. Já pacientes admitidos em hospitais que possuíam menos leitos de UTI apresentaram maior risco de morte. Os hospitais analisados variaram consideravelmente na proporção ajustada ao risco de pacientes que morreram e na porcentagem de pacientes que receberam hidroxicloroquina, tocilizumabe e outros tratamentos e terapias de suporte (Gupta *et al.*, 2020).

Já em um estudo realizado em hospital público no estado do Paraná, Brasil, no período de março a junho de 2020, antes da criação de uma vacina efetiva contra a doença, foram analisados 86 pacientes diagnosticados com COVID-19. Dentre eles, observou-se que houve uma maior prevalência de óbitos entre aqueles maiores de 65 anos, brancos, de municípios fora do estado do Paraná, viúvos e casados. Ademais, constatou-se que não houve diferença significativa no número de óbitos em relação ao sexo desses pacientes estudados (Pontes *et al.*, 2022).

Outro achado significativo do estudo refere-se à presença de pelo menos uma comorbidade prévia em cerca de 58,1% dos pacientes hospitalizados. Cumpre ressaltar que 36 dos 86 pacientes analisados possuíam pelo menos dois ou mais tipos de comorbidades, sendo as principais as cardiovasculares (76%), as neurológicas (22%), as pulmonares (12%), as hepáticas (2%) e as nefrogênicas (2%) (Pontes *et al.*, 2022).

Nos 128 primeiros dias da pandemia, o estudo constatou que 11 dos 86 pacientes vieram a óbito, resultando numa taxa de mortalidade de 12,8%. Desses, 82% faleceram na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 18% na enfermaria. Em relação ao sexo, 54,5% dos falecidos eram mulheres e 45,5%, homens (Pontes *et al.*, 2022).

Ao final do estudo, constatou-se que, na população analisada, a chance de morte dentre aqueles com 65 anos ou mais era 58 vezes maior do que em indivíduos abaixo dessa idade. Em relação à presença de comorbidades, concluiu-se que a probabilidade de morte, para aqueles pacientes que possuíam alguma comorbidade prévia, era oito vezes maior que aquela de indivíduos saudáveis, de modo que a presença de doenças cardiovasculares configurava o cenário no qual os pacientes possuíam o pior resultado (Pontes *et al.*, 2022).

Adicionalmente, em estudo transversal realizado em hospital terciário no nordeste da Índia, que objetivou descrever o perfil clínico e demográfico de pacientes com COVID-19 nesse hospital, foram encontrados achados importantes a respeito do perfil de óbito causado por essa doença na região analisada. A referida pesquisa foi feita com base em todos os casos, laboratorialmente confirmados, de COVID-19 que foram admitidos na instituição durante o período de 1º de julho a 31 de outubro de 2020. As informações coletadas incluíam perfis demográficos dos pacientes, apresentações clínicas e resultados de acordo com o tratamento prescrito pelos médicos responsáveis (Jamil *et al.*, 2021).

Dentre os 180 pacientes analisados nesse estudo indiano, 27 (15%) foram a óbito, de modo que constatou-se que a idade média desses falecidos (em média 71,5 anos) era maior do que aqueles que sobreviveram (em média 51,3 anos). Foi observado que essa taxa de mortalidade intra-hospitalar foi muito maior do que a mortalidade geral pela doença apresentada por outros hospitais da região, uma vez que muitos desses 180 pacientes admitidos possuíam doenças graves e comorbidades quando admitidos. As comorbidades mais prevalentes foram o diabetes mellitus, presente em cerca de 66 (36,9%) dos pacientes admitidos e a hipertensão, presente em cerca de 62 (34,5%) dos pacientes admitidos (Jamil *et al.*, 2021).

Concomitante, como a infecção pelo COVID-19 está intimamente relacionada às proteínas transmembranares ECA2, estudos italianos apontaram para uma maior virulência em indivíduos com fisiopatologias preexistentes associadas ao SRAA - como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), comorbidades renais, etc. -, visto que este sistema é coordenado também pela ECA2. (Gacche *et al.*, 2021).

Em outro estudo, também realizado no Brasil, objetivou-se descrever o perfil de pacientes adultos e analisar os preditores de morte pelo SARS-CoV-2 no Rio de Janeiro através da análise de 51.383 casos de COVID-19 reportados no estado entre 5 de março e 2 de dezembro de 2020. De modo geral, foi constatado que a mortalidade entre esses casos foi alta, de 40,5% do contaminados, de modo que os preditores de morte foram sobretudo sexo masculino, idade (maior ou igual a 75 anos), saturação de oxigênio menor que 95%, dificuldade respiratória, dispneia, presença de pelo menos um fator de risco/comorbidade, nomeadamente doença renal crônica, imunossupressão ou doença neurológica crônica e suporte ventilatório, invasivo ou não (Eleuterio, 2022).

De acordo com essa pesquisa, também foi identificado que houve alta frequência de indivíduos com pelo menos um fator de risco/comorbidade, principalmente doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (Eleuterio, 2022). Nesse ponto, é importante ressaltar que a alta frequência de comorbidades entre paciente com COVID-19 pode ser explicada pelo fato de que pacientes mais velhos e com doenças prévias são mais suscetíveis ao SARS-CoV-2 (Yang, 2020).

Um estudo brasileiro transversal, igualmente relevante, utilizou dados de 29.396 pacientes hospitalizados com COVID-19 com idade ≥ 18 anos, que estavam totalmente vacinados e com diagnóstico positivo de infecção por SARS-CoV-2 coletado do banco de dados do SIVEP-Gripe (Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Influenza), no período de 18 de janeiro de 2021 a 15 de setembro de 2021, o qual está alinhado ao início da vacinação no Brasil. Nessa oportunidade, o objetivo era caracterizar o perfil epidemiológico e clínico dos indivíduos com maior probabilidade de se infectar pelo SARS-CoV-2 após o esquema vacinal completo, a fim de traçar o perfil dos grupos prioritários para receber uma dose de reforço em situações de escassez de doses da vacina, bem como para manutenção de medidas de proteção individual cuidado (Jesus, 2022).

Para isso, foram analisados dados demográficos, sintomas clínicos e condições médicas preexistentes (comorbidades). Após a análise dos resultados, o desfecho primário foi

óbito intra-hospitalar. A maioria dos pacientes hospitalizados tinha idade maior ou igual a 60 anos, era do sexo masculino, e possuía COVID-19, crítica ou grave. A taxa de letalidade foi extremamente alta (50,2%) e mais acentuada nos grupos de idosos. Os sintomas mais prevalentes foram tosse, dispneia, desconforto respiratório e baixa saturação de oxigênio no sangue (Jesus, 2022).

As comorbidades mais frequentes foram cardiopatias e diabetes. Altas taxas de letalidade foram observadas entre pacientes internados em unidades de terapia intensiva (72,88%) e aqueles que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (87,82%). Assim, foi constatado que os principais fatores de risco para um desfecho desfavorável foram idade avançada, comprometimento respiratório, imunização com vacina de vírus inativado e condições médicas preexistentes (Jesus, 2022).

Em relação às comorbidades, a taxa de letalidade foi maior entre os pacientes com doença renal (67,33%), pneumopatia (64,45%), neuropatia (64,45%), imunodepressão (63,04%), doença hepática (61,67%) e doença hematológica (60,56%). No entanto, as comorbidades mais frequentes foram doença cardíaca (59,48%) e diabetes (41,83%), com taxas de letalidade de 54,06% e 52,97%, respectivamente. Além disso, a análise do resultado desfavorável entre pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados na UTI mostrou que a taxa de letalidade foi extremamente alta (72,88%). Por fim, em relação ao tipo de vacina administrada, a taxa de letalidade foi maior entre os pacientes que receberam CoronaVac (50,90%) e menor entre os vacinados com Janssen (15,07%) (Jesus, 2022).

Por fim, um estudo realizado em um hospital terciário na Índia Ocidental, na cidade de Ahmedabad, buscou explorar os determinantes epidemiológicos, perfil clínico, fatores de risco e preditores de mortalidade da COVID-19. Esse é um estudo descritivo retrospectivo baseado em registros de características epidemiológicas e clínicas de pacientes confirmados com COVID-19 (confirmados pelo laboratório de microbiologia por meio de RT-PCR – Teste de Reação em Cadeia da Polimerase-Transcriptase Reversa) que foram admitidos nas várias enfermarias de um hospital com 1200 leitos de março a julho de 2020. Em relação aos preditores de mortalidade apresentados pelos pacientes admitidos nesse período, constatou-se que a maioria deles era do sexo masculino, com idade média de 61 anos, residentes urbanos e que apresentavam comorbidades, principalmente, em ordem decrescente, como diabetes, hipertensão, doença pulmonar crônica e qualquer doença cardíaca (Jain *et al.*, 2022).

2.4. Mecanismo de ação, eficiência e efetividade das vacinas disponibilizadas pelo governo brasileiro (Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, CoronaVac, Janssen)

A vacinação no Brasil iniciou-se no dia 17 de janeiro de 2021, por iniciativa do Governo do Estado de São Paulo, com a vacina CoronaVac, após a aprovação do uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no mesmo dia (São Paulo, 2022). Em seguida, a ANVISA aprovou de forma definitiva o uso da vacina Pfizer-BioNTech no dia 23 de fevereiro de 2021. Já a vacina Oxford-AstraZeneca teve sua aprovação emergencial no mesmo dia que a CoronaVac, entretanto sua aplicação passou a ocorrer somente a partir do dia 23 de janeiro de 2021 e sua aprovação em caráter definitivo aconteceu em 12 de março de 2021, seguida pela Janssen em 5 de abril de 2021 (Brasil, 2022). No Distrito Federal (DF), a vacinação teve início em 19 de janeiro de 2021 (Distrito Federal, 2022a).

A primeira vacina aprovada, CoronaVac, é do tipo inativada de vírus inteiro, isto é, toda a partícula viral é cultivada e depois é inativada por meios químicos, de forma que o agente patológico possa ser injetado no paciente gerando uma resposta imunológica adaptativa (Instituto Butantan, 2022b). A segunda vacina aprovada, Pfizer-BioNTech, é do tipo mRNA (vacina de RNA mensageiro), ou seja, o segmento genético viral que é responsável pela informação da síntese das proteínas S é isolado e copiado artificialmente. Posteriormente, essa informação isolada é envelopada em nanopartículas lipídicas e injetada no paciente (Park *et al.*, 2020).

Quando dentro do organismo, as células humanas fagocitam as nanopartículas lipídicas permitindo a liberação do mRNA que será traduzido pelos ribossomos, liberando inúmeras proteínas S, que serão incorporadas à membrana celular. A partir disso, o sistema imunológico pode então agir, aprendendo a reconhecer não apenas as partículas virais, como também células infectadas a fim de destruí-las (Park *et al.*, 2020).

Já a terceira e a quarta vacinas aprovadas, Oxford-AstraZeneca e Janssen, respectivamente, são ambas do tipo vetor viral. O mecanismo de ação delas é extremamente semelhante ao das vacinas do tipo mRNA. A diferença, contudo, é que ao invés da informação para a síntese das proteínas S serem entregues por nanopartículas lipídicas, o agente

mensageiro será um vírus. Outra diferença também é que a informação precisará passar antes pelo núcleo celular, a fim de ser transcrito para a forma de mRNA, para, só então, ser traduzida pelos ribossomos. Por fim, enquanto a AstraZeneca utiliza um adenovírus de chimpanzé modificado - o ChAdOx1 -, a Janssen utiliza um vetor de adenovírus sorotipo 26 (Park *et al.*, 2020).

As instruções para o intervalo entre as doses das vacinas segundo o Ministério da Saúde foi de: 1 mês de intervalo entre a primeira e a segunda dose e 4 meses para a dose de reforço após a segunda dose (0-1-5) para a vacina CoronaVac, 2 meses de intervalo entre a primeira e a segunda dose e 4 meses para a dose de reforço (0-2-6) para as vacinas Oxford-AstraZeneca e Pfizer-BioNTech, e dose única da Janssen, com dose de reforço após 2 meses da dose única (0-2) (Brasil, 2023d). Contudo, o governo brasileiro liberou para vacinação a dose de reforço somente em setembro de 2021, e, a partir de novembro de 2021, iniciou a indicação da vacina Pfizer-BioNTech como de preferência independente do ciclo vacinal primário ter sido realizado com outras marcas (Brasil, 2021a; Brasil, 2021b).

Em paralelo, conforme o número de óbitos, o Brasil apresentou quatro ondas epidêmicas de COVID-19, a primeira ocorrida entre maio e outubro de 2020, sendo, portanto, anterior ao início das vacinações no país. A segunda onda ocorreu entre fevereiro e abril de 2021, em que a variante predominante era a Gama. A terceira onda teve início em junho de 2021 e terminou em agosto do mesmo ano e foi marcada por uma transição para prevalência da variante Delta. Por fim, a quarta onda - começando no fim de 2021 e início de 2022 - é marcada sobretudo pelo surgimento e prevalência da variante Omicron (Santos *et al.*, 2023).

No Brasil, foram identificadas todas as variantes de COVID-19 classificadas como VOC pela OMS, entretanto as variantes da linhagem B.1.1.33 e B.1.1.28 foram as mais prevalentes entre abril e setembro de 2020 - mas nenhuma das duas apresentava alterações significativas na proteína Spike, não sendo portanto imunes às vacinas disponibilizadas até então -. A variante Gama (P.1/B.1.1.28.1) passou a representar quase que a totalidade dos casos entre fevereiro a junho de 2021 - preocupante com aumento no número de hospitalizações e óbitos - e a variante Zeta (P.2/B.1.1.28.2) em dezembro de 2020 - considerada VOI e portanto de menor risco quando comparado à Gama - (Michelon *et al.*, 2021). A variante Delta (B.1.617.2) - de maior transmissibilidade e menos grave -, por sua vez, sucede a Gama, passando a representar mais da metade dos casos de COVID-19 em agosto de 2021 e atingindo uma prevalência quase que total em outubro do mesmo ano (Silva *et al.*, 2022).

Além disso, desde janeiro de 2022 até junho de 2023 a variante Omicron é a de prevalência quase absoluta no Brasil e sendo a de maior interesse público e alvo de pesquisas quanto à efetividade da vacina (Instituto Butantan, 2022c; Brasil, 2023). Em resposta à variante Omicron, a vacina bivalente - (i. e.) que combate tanto a cepa original quanto a variante Omicron do COVID-19 - Comirnaty/Pfizer passou a ser disponibilizada pelo governo brasileiro a partir do dia 27 de fevereiro de 2023 conforme faixa etária e grupos prioritários, a partir do dia 24 de abril de 2023 a vacina foi liberada para todos acima de 18 anos e que haviam completado o ciclo vacinal há pelo menos 4 meses (Laboissière, 2023).

No que diz respeito à efetividade da vacina Pfizer-BioNTech para pessoas com apenas a primeira dose, um estudo canadense constatou uma efetividade de 60% - até 14 dias após receber a primeira dose - e 71% - após 35 dias da vacinação - contra a doença, enquanto que a efetividade após 7 dias da segunda dose apresentou o valor de 91%. Para hospitalizações e mortes, a efetividade foi de 70% até 14 dias da primeira dose, 91% após 35 dias da primeira dose e 98% até 7 dias da segunda dose (Chung *et al.*, 2021).

Sobre a efetividade da vacina Oxford-AstraZeneca, um estudo realizado em São Paulo, com pacientes a partir de 60 anos, durante o período de prevalência da variante Gama constatou que a efetividade da vacina até 28 dias após a primeira dose foi de 33% contra a doença, 55% contra hospitalizações e 61% contra óbitos. No mesmo período, a efetividade da vacina após 14 dias da segunda dose foi de 77% em prevenir a doença, 87% contra hospitalizações e 93% em evitar mortes (Hitchings *et al.*, 2021).

Um estudo publicado pelo governo do Chile, com aproximadamente 10,2 milhões de pessoas, estimou que indivíduos imunizadas apenas com a primeira dose da vacina CoronaVac, após um período de 14 a 28 dias, apresentaram uma eficácia de 15% na prevenção do COVID-19, 37% na prevenção de hospitalizações, 44% nas internações em UTI e 45% na prevenção de óbitos. Para pacientes com o esquema vacinal completo - 2 doses - a efetividade se traduziu na prevenção de 65,9% do COVID-19, 87% na hospitalização, 90% na internação em UTI e 86% na prevenção da morte. O mesmo estudo estimou também que para pacientes com 60 anos ou mais de idade e com esquema vacinal completo, a efetividade da vacina foi de 66% na prevenção do COVID-19, 85% na prevenção de hospitalização, 89% na internação em UTI e 86% na prevenção da morte (Jara *et al.*, 2021).

Durante o período de prevalência da variante Gama, um estudo realizado entre janeiro e abril de 2021 em São Paulo, com 43.774 adultos com 70 anos ou menos fez apontamentos

sobre a efetividade da vacina CoronaVac. Para pacientes com um quadro grave da doença, a efetividade em prevenir mortes foi de 31% após duas semanas da primeira dose, 48,9% em um prazo de 0 a 13 dias após tomar a segunda dose e 61% após duas semanas de ter tomado a segunda dose. Entretanto, o estudo também indicou que quanto maior era a idade do paciente, menor era a efetividade da vacina. Entre pacientes com mais de 80 anos - após duas semanas da segunda dose -, a taxa de efetividade da vacina em prevenir óbitos na forma grave da doença foi de 44% (Ranzani *et al.*, 2021).

No Distrito Federal, a vacinação teve início em 19 de janeiro de 2021, tendo como prioridade trabalhadores da área da saúde, pessoas com mais de 60 anos institucionalizadas, pessoas institucionalizadas com mais de 18 anos de idade e portadoras de deficiência e indígenas residentes em área indígena. A partir do dia primeiro de fevereiro de 2021 a vacinação foi liberada para a população civil conforme critério de idade, sendo no mesmo dia liberada para pessoas idosas a partir de 80 anos. No dia 8 do mesmo mês, pessoas a partir de 79 anos, no dia 26 para pessoas a partir de 76 anos, na data de 4 de março para idosos com 75 anos ou mais, dia 10 de março para 74 anos, dia 18 de março para 72 anos, dia 22 e 26 de março para 69 anos e 67 anos ou mais respectivamente (Distrito Federal, 2012b)

A autorização da vacinação seguiu ocorrendo de forma gradativa e decrescente conforme a idade, tal que o público geral civil sem comorbidades e a partir de 18 anos de idade só foi contemplado pelo programa de imunização no dia 17 de agosto de 2021. Vale ressaltar também que, sobre a vacinação no Distrito Federal, no início da vacinação, a vacina prevalente ofertada era a CoronaVac, sendo a Oxford-AstraZeneca disponibilizada a partir da última semana de março de 2021 e a vacina da Pfizer-BioNTech ocorrendo somente no início de maio de 2021 (Distrito Federal, 2022a).

3. MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal com abordagem quantitativa e qualitativa que buscou analisar o número de óbitos por COVID-19 e de altas após a contaminação com a doença, ocorridos entre março de 2020 e abril de 2022, em um hospital terciário do Distrito Federal (DF), para que fosse traçado o perfil de óbito por COVID-19, o qual levou em

consideração sexo, idade, presença de comorbidades e estado vacinal dos pacientes admitidos nesse período.

Nos referidos prontuários, foi possível encontrar informações como dados pessoais e demográficos dos pacientes, resumo de entrada (ficha de admissão), evoluções diárias registradas pelos médicos e enfermeiros responsáveis, prescrições médicas, bem como o resumo de alta (onde a estada do paciente no hospital é resumida), caso esta tenha ocorrido.

Foi assinado um termo de ciência institucional com o Hospital das Forças Armadas, hospital terciário selecionado pela equipe pesquisadora, para a devida utilização desses dados, que foram inseridos na pesquisa de forma anônima. A autorização para uso dos dados de todos os pacientes foi concedida pelo respectivo representante legal através de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A pesquisa foi realizada com base em dados coletados da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital terciário do Distrito Federal (DF). O hospital terciário selecionado pela equipe pesquisadora foi o Hospital das Forças Armadas (HFA), em Brasília, DF. A coleta de dados se deu através da disponibilização de prontuários médicos pelo hospital com posterior análise de seu conteúdo pela equipe pesquisadora.

O objeto de estudo da presente pesquisa foi a COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, e que causou uma das pandemias mais desafiadoras dos últimos anos. Especificamente, buscou-se delimitar o perfil de óbito identificado em pacientes que contraíram essa doença e foram internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de hospital terciário no Distrito Federal.

No presente estudo foram incluídos todos os pacientes – com diagnóstico de COVID-19 – que foram internados (tanto os que receberam alta quanto os que vieram a óbito) na UTI do HFA no período de março de 2020 a abril de 2022, que eram adultos – maiores de 18 anos – e que lá permaneceram por pelo menos 24 horas.

Como critério de exclusão, foram excluídos aqueles participantes que não foram à óbito, aqueles que não continham registradas todas as informações desejadas no prontuário e aqueles que não aceitaram participar da pesquisa.

A busca inicial de possíveis participantes da pesquisa deu-se por meio de auxílio da instituição Coparticipante – Hospital das Forças Armadas –, que disponibilizou os dados dos pacientes internados na UTI no citado período de busca para que a equipe pesquisadora realizasse a verificação nos prontuários com a seleção de casos de interesse, bem como

através de auxílio de membro de equipe de pesquisa, médico do Hospital das Forças Armadas, que realizou busca inicial em prontuários e relação de pacientes internados com a doença, com o propósito de seleção inicial para posterior contato. Desta forma, o recrutamento dos participantes de pesquisa deu-se pela disponibilização dos prontuários dos participantes, pacientes da UTI da instituição coparticipante, com a verificação posterior, conforme critérios de inclusão e de exclusão já apontados.

Posteriormente, com os dados constantes do prontuário, foi realizado o contato com esse possível representante legal, por telefone e/ou e-mail, a depender da informação constante no prontuário, para uma apresentação inicial e envio do TCLE para ciência e concordância. O envio do TCLE com a devolução e concordância em participar do projeto de pesquisa ou com assinatura eletrônica foi considerado para aceitação de participação, com o devido arquivamento de mensagens pela equipe pesquisadora.

Assim, a equipe pesquisadora obteve o acesso aos prontuários para uma avaliação inicial, contato com o representante legal do participante, e não retirou os dados dos participantes da pesquisa dos respectivos prontuários sem o consentimento do participante legal.

Desta forma, o recrutamento dos participantes de pesquisa se deu pela disponibilização dos prontuários dos participantes, pacientes da UTI da instituição coparticipante, com a verificação posterior, conforme critérios de inclusão e de exclusão já apontados.

Foi realizada uma análise descritiva do percentual de óbitos ocasionados por COVID-19 na UTI do hospital terciário em questão comparados ao número de altas com vida visando traçar o perfil de óbito pela doença durante o período analisado com base no sexo, idade, presença prévia de comorbidades e estado vacinal dos pacientes. Foi utilizado o software estatístico (RStudio) na versão 4.2.2 para a manipulação dos bancos de dados e elaboração dos gráficos presentes neste documento. A coleta de dados foi realizada pela equipe pesquisadora e o processamento dos mesmos foi realizado em conjunto com a ESTAT - Consultoria Estatística.

Apesar de em março de 2020 não ter sido registrado nenhum óbito na UTI do hospital, durante o período de 25 de abril de 2020 a 4 de abril de 2022, foram identificados 234 óbitos na UTI do Hospital das Forças Armadas em Brasília, DF, pela COVID-19. Para que o perfil de óbito da doença fosse traçado, a análise foi pautada nas seguintes variáveis: (i) data de óbito,

(ii) idade, (iii) sexo, (iv) presença de comorbidade, (v) tipo de comorbidade, (vi) número de doses aplicadas de vacina contra a COVID-19, (vii) estado vacinal em relação à COVID-19, (viii) fabricantes da 1ª, 2ª e 3ª doses das vacinas contra COVID-19 aplicadas, e (iv) datas de aplicação da 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina contra COVID-19.

A partir desses dados, foi possível observar a quantidade de óbitos por sexo (APÊNDICE A), por faixa etária (APÊNDICE B), a frequência relacionada à presença de comorbidade e óbito (APÊNDICE C), a avaliação da frequência do tipo de comorbidade relacionada à ocorrência de óbito (APÊNDICE D), o estado vacinal (APÊNDICE E), o número de vacinas aplicadas por marca (APÊNDICE F), a quantidade de vacinas aplicadas por marca por dose (APÊNDICE G), a data de aplicação por dose (APÊNDICE H) e o tempo de aplicação entre a primeira dose e a ocorrência de óbito (APÊNDICE I).

Em relação às comorbidades, foram utilizadas para análise aquelas que constavam com mais frequência nos prontuários dos pacientes analisados: (i) hipertensão arterial sistêmica (HAS); (ii) fatores de risco (incluiu tabagismo prévio ou atual, acidente vascular cerebral – AVC – prévio, acidente vascular encefálico – AVE – prévio, infarto prévio, obesidade, etilismo, osteopenia e osteoporose); (iii) diabetes mellitus tipo 2; (iv) outras doenças cardiovasculares; (v) outras doenças; (vi) hipotireoidismo; (vii) dislipidemia (DLP); (viii) doença renal crônica (DRC); (ix) doenças neurodegenerativas; (x) outras doenças metabólicas; (xi) doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); (xii) asma; (xiii) outras doenças renais; (xiv) outras doenças pulmonares e (xv) esteatose hepática.

Considerando que a vacinação no Brasil iniciou-se no dia 17 de janeiro de 2021 e que os óbitos analisados datam até o dia 4 de abril de 2022, foram identificadas nos pacientes analisados a aplicação de vacinas contra COVID-19 das seguintes marcas: Coronavac-Sinovac (Butantan), Covishield-Oxford (Fiocruz), Vacina Covid-19-RNAm Pfizer (Comirnaty) e Covid-19 AstraZeneca.

Cabe ressaltar que para a sua realização este projeto de pesquisa foi aprovado tanto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Católica de Brasília (CEP/CEUB) quanto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Hospital das Forças Armadas (CEP/HFA) e que ambos os comitês fazem parte do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período entre março de 2020 a abril de 2022 no HFA, foi observada a internação de 392 pacientes como casos confirmados de COVID-19, contabilizando a UTI e outros departamentos. O número total de óbitos por COVID-19 confirmados, segundo Departamento da Patologia do hospital, foi de 234 óbitos de pacientes provenientes da UTI. Este estudo realizou o perfil de óbito pela COVID-19 a partir desses 234 óbitos confirmados pela análise patológica.

No que diz respeito ao sexo dos pacientes, constatou-se que, dos 234 casos confirmados de óbito, 55,56% eram do sexo masculino e 44,44% eram do sexo feminino (APÊNDICE A). Segundo boletins informativos da Secretaria de Saúde do Distrito federal, ao analisar os dados da campanha de vacinação contra a COVID-19 entre janeiro de 2021 e fevereiro de 2022 no estado, percebeu-se que, sobre a primeira dose da vacina, 53,4% dos que receberam eram do sexo feminino e 46,6% eram do sexo masculino (Distrito Federal, 2022b). Na segunda dose, 54,6% das pessoas que receberam eram do sexo feminino e 45,4% do sexo masculino (Distrito Federal, 2022b). No que diz respeito às doses de reforço, 58,2% eram do sexo feminino e 41,8% eram do sexo masculino (Distrito Federal, 2022b). Sendo assim, no Distrito Federal, houve uma prevalência maior de mulheres vacinadas quando comparadas aos homens. Já para o número de óbitos, a proporção foi inversa, o que pode indicar uma relação de prevenção de óbitos por COVID-19 em pessoas vacinadas contra a doença.

Quando analisado o perfil etário dos que vieram a óbito (APÊNDICE B), constatou-se que os pacientes com 90 anos de idade ou mais compunham 12,38% dos óbitos, enquanto que segundo projeções do governo do Distrito Federal - para o ano de 2019, imediatamente antes da pandemia com início em 2020 para o Brasil -, a razão para esta faixa etária representava 0,18% da população total do estado (Distrito Federal, 2022b). Entre pacientes na faixa etária de 80 a 89 anos, a composição dos óbitos foi de 25,64%, sendo que representavam 1,1% da população do estado (Distrito Federal, 2019).

Nos pacientes entre 70 a 79 anos, a representação no número de óbitos foi de 24,35%, sendo que para a mesma faixa etária, a representação na população do DF era de 3,1% (Distrito Federal, 2019). Esses dois últimos grupos de pacientes entre 70 a 89 anos, representam juntos aproximadamente 50% dos óbitos observados. No grupo de 60 a 69 anos,

a quantidade de óbitos compôs 18,37%, ao passo que a quantidade no DF desse grupo correspondia a 6,5% do total (Distrito Federal, 2019). Entre os pacientes de 50 a 59 anos, a porcentagem sobre o total de óbitos foi de 9,82%, sendo a quantidade deste grupo etário no DF de 10,8% (Distrito Federal, 2019). Para pessoas entre 40 a 49 anos a porcentagem no número de óbitos foi de 6,83%, sendo que, para essa faixa etária, a sua parcela na população correspondia a 15,24% do total (Distrito Federal, 2019). Entre pacientes com 30 a 39 anos, a sua parcela nos óbitos foi de 2,13%, já para o DF, essa mesma faixa etária tinha a parcela de 18,2% no total da população (Distrito Federal, 2019). Não foram observados óbitos entre pacientes com 18 a 29 anos de idade.

Percebeu-se, portanto, que indivíduos mais jovens, com idade até 49 anos, apresentaram, do total da amostra, uma taxa de mortalidade muito menor quando comparados à sua parcela na população total do DF. Entre indivíduos dos 50 aos 59 anos, a taxa de mortalidade na amostra foi muito semelhante à sua porcentagem na população do estado. Já para pacientes com idades mais avançadas - a partir de 60 anos - notou-se uma prevalência desproporcionalmente maior no número de óbitos da amostra quando comparados ao que representavam da população do DF.

Em paralelo, no que diz respeito à presença ou não de comorbidades (APÊNDICE C), constatou-se que 88,03% dos pacientes apresentavam comorbidades, enquanto que 8,54% deles não as possuíam e, em 3,42% não constavam no prontuário dados acerca disso, não podendo ser classificados, portanto, como portadores ou não de comorbidades. A partir dessa análise, já é possível inferir uma correlação entre a presença de comorbidades e a evolução do quadro para óbito, tendo em vista que o número de mortes daqueles que apresentavam comorbidades equivale a aproximadamente 10 vezes o número daqueles que não as tinham.

Dentre aqueles que apresentavam comorbidades, percebeu-se que a frequência absoluta e a frequência relativa de cada comorbidade respectivamente, foi a seguinte: 1. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (149 e 26,32%); 2. Fatores de risco (93 e 16,43%); 3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2) (65 e 11,48%); 4. Outras doenças cardiovasculares (51 e 9,01%); 5. Outras doenças (42 e 7,42%); 6. Hipotireoidismo (30 e 5,30%); 7. Dislipidemia (DLP) (30 e 5,30%); 8. Doença Renal Crônica (DRC) (24 e 4,24%); 9. Doenças neurodegenerativas (20 e 3,53%); 10. Outras doenças metabólicas (19 e 3,57%); 11. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (17 e 3,06%); 12. Asma (10 e 1,77%); 13. Outras doenças renais (9 e 1,59%); 14. Outras doenças pulmonares (6 e 1,06%); 15. Esteatose Hepática (1 e 0,18%) (APÊNDICE D).

O total da frequência absoluta é de 566 e a da relativa de 100%. A partir disso, infere-se que um mesmo paciente poderia apresentar mais de um tipo de comorbidade.

Das comorbidades apresentadas, a HAS correspondeu à mais prevalente, depois Fatores de Risco - sobretudo obesidade e o sobrepeso -, seguida de DM-2 e logo após Outras Doenças Cardiovasculares. Juntas, essas 4 comorbidades - considerando que foram listados 15 tipos de comorbidades - foram responsáveis por 63,24% da frequência relativa de comorbidades. Os Fatores de Risco foram representados por um agrupamento dos seguintes achados: tabagismo prévio ou atual, AVC prévio, AVE prévio, infarto prévio, obesidade, sobrepeso, etilismo, osteopenia e osteoporose. Desta forma, considerando os fatores fisiopatológicos envolvendo o mecanismo de ação do COVID-19 - ECA 2, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e outros componentes metabólicos - e o fato dele estar intimamente relacionado à fisiopatologia e às implicações clínicas da HAS, da obesidade e de outras doenças cardiovasculares -, a epidemiologia aqui percebida fez eco à estudos anteriores supracitados que descreviam o perfil de óbito pela COVID-19 e apontaram essas doenças como estando relacionadas.

Também em acordo com achados anteriores, destacam-se os grandes grupos das nefropatias, das pneumopatias, das outras doenças metabólicas - seguindo uma lógica semelhante por estarem relacionadas ao SRAA, à ECA2 e ao ciclo do vírus no corpo humano - e das neuropatias - sobretudo as doenças neurodegenerativas -. Entretanto, sobre a relação desse último grupo com a fisiopatologia e mecanismo de replicação e ação do vírus da COVID-19, ainda não há estudos que apontem para uma interação clara específica ou se pode haver apenas um viés tendo em vista uma maior prevalência dessas doenças na população idosa - sendo essa a mais afetada pelo COVID-19.

Contudo, estudos apontam que a presença única da hipertensão não seria causa suficiente para explicar a alta mortalidade dos pacientes acometidos pela HAS - tendo em vista a estimativa de que 25% da população adulta mundial apresenta essa doença - (Gallo *et al.*, 2022). Os dados evidenciam uma mortalidade por COVID-19 maior para pessoas idosas - cuja incidência de HAS para essa população é estimada em 60% - não única e exclusivamente por relação direta, mas sim por uma associação com outras comorbidades - como a DM tipo 2 -, associação essa mais prevalente nessa faixa etária (Gallo *et al.*, 2022), apontando assim para uma relação não necessariamente consequente, mas para a ideia de uma soma de fatores vulnerabilizantes. Desta forma percebe-se a HAS, não como fator obrigatoriamente

determinante, mas sim como um fator fragilizador na evolução para óbito em pacientes com COVID-19 (Gallo *et al.*, 2022).

Por outro lado, no que diz respeito ao estado vacinal e aos óbitos por COVID-19 (APÊNDICE E), percebeu-se que 73,93% dos pacientes que vieram a óbito não eram vacinados, 13,25% possuíam apenas a primeira dose, 9,4% apresentavam duas doses, 2,99% as duas doses e uma dose de reforço - constituindo assim 3 doses - e um único paciente - correspondendo a 0,42% dos óbitos - não dispunha de informações quanto ao seu estado vacinal. Nenhum paciente apresentou 4 doses ou mais do imunizante. A partir desses dados, pode-se correlacionar o estado vacinal ao óbito pela COVID-19, apontando para uma efetividade da vacina em evitar a morte.

No que diz respeito aos pacientes imunizados, foram feitas duas análises: a primeira refletindo a quantidade de vacinas aplicadas por marca (APÊNDICE F), a segunda a quantidade de vacinas aplicadas por marca por dose (APÊNDICE G). Do total das doses aplicadas, 53,33% correspondiam à CoronaVac, 40% à Covishield–Oxford (Fiocruz)/Covid–19 AstraZeneca e 6,67% à Pfizer (Comirnaty). Com relação a cada dose, obteve-se que na primeira dose foram 54,1% de aplicações de CoronaVac e 45,9% de Covishield–Oxford (Fiocruz)/Covid–19 AstraZeneca apenas. Na segunda dose, a taxa foi de 62,16% para a CoronaVac e 37,84% para Covishield–Oxford (Fiocruz)/Covid–19 AstraZeneca apenas. Nos casos em que houve uma terceira dose, todas as aplicações foram da Pfizer (Comirnaty).

Com isso, notou-se uma clara efetividade das vacinas na prevenção de óbitos quando comparados àqueles que não haviam sido imunizados. Além disso, percebe-se uma maior efetividade da vacina Covishield–Oxford (Fiocruz)/Covid–19 AstraZeneca quando comparada à CoronaVac em prevenir mortes pela COVID-19 tanto para a primeira quanto para a segunda dose, em conformidade com estudos anteriores supracitados.

As datas de aplicação por dose (APÊNDICE H) encontradas foram as seguintes: para a primeira dose, houve apenas uma aplicação em janeiro, em fevereiro 30 aplicações - configurando o pico da primeira dose -, em março 21 aplicações, em abril 3, em maio, junho e julho 2 aplicações para cada um desses meses. Já para a segunda dose, as aplicações tiveram início em fevereiro, com 2 aplicações, 8 aplicações em março, 12 em abril, 11 em maio, e apenas uma aplicação em cada um dos meses de junho a setembro, subindo para 2 doses em outubro. Para a terceira dose foram registradas 2 aplicações para cada mês de setembro a novembro e uma única aplicação em dezembro.

Esses dados são melhor compreendidos quando analisados sob a perspectiva do tempo decorrido entre receber a primeira dose e a data do óbito (APÊNDICE I, APÊNDICE J e APÊNDICE K). Visualizou-se que aproximadamente 18% dos óbitos ocorreram em torno de 30 dias após os pacientes terem recebido a 1ª dose da vacina - sendo que o primeiro óbito ocorreu 15 dias após a aplicação da vacina - configurando o maior percentil para essa relação. O número de óbitos foi diminuindo até chegar em seu menor nível, após 180 dias do recebimento da primeira dose, para um número próximo de 1%.

Contudo, por volta dos 210 dias - 7 meses - após a primeira dose, houve um aumento repentino da quantidades de mortes para próximo a 12%, seguido de uma diminuição em torno de 240 dias para um valor próximo a 8% e outra queda em 270 dias para 1%. Porém, entre 300 e 360 dias houve um aumento progressivo, culminando com uma baixa e estabilização próximo aos 420 dias, sendo o último óbito ocorrido no dia 424 após o recebimento da primeira dose da vacina.

Com essas duas informações - as datas de aplicação por dose e o tempo decorrido entre receber a primeira dose e a data do óbito - pode haver uma indicação de que os pacientes vieram a óbito antes de terem acesso à segunda dose, explicando assim uma diferença no número esperado para pacientes com a segunda dose, considerando o número de primeiras doses e o intervalo estipulado pelo governo brasileiro entre as doses da vacina. Outra hipótese seria a não vacinação desses pacientes da segunda dose por outros motivos.

Por outro lado, o aumento repentino do número de óbitos após 7 meses da imunização da primeira dose parece estar relacionado a uma menor efetividade da vacina após períodos a partir de 6 meses da segunda dose, ou mesmo uma dificuldade das vacinas frente às novas variantes, o que justificaria uma baixa incidência de óbitos para indivíduos vacinados com a terceira dose/dose de reforço.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com isso, através da análise de prontuários de pacientes com óbitos confirmados por COVID-19 de março de 2021 a abril de 2022 na UTI do HFA, relacionado ao estado vacinal, à idade, ao sexo e à pré-existência de comorbidades dos pacientes, percebeu-se que: o perfil de

óbito, no que diz respeito ao sexo, as pacientes do sexo feminino representaram um número menor na parcela de mortes - ainda que representem a maior parcela da população do estado - quando comparadas aos pacientes do sexo masculino (Distrito Federal, 2019). Há indícios de que isso deveu-se a uma maior aderência à vacinação por mulheres no Distrito Federal (Distrito Federal, 2022b).

Com relação à idade, os óbitos por COVID-19 foram mais prevalentes em pessoas a partir de 60 anos - representaram 80,74% da amostra-, quando comparado o percentual dessa faixa etária entre a população total de vivos do Distrito Federal - correspondente a 10,88% -. Indivíduos entre 18 a 59 anos apresentaram valores próximos ou muito inferiores na amostra dos óbitos quando comparados ao total de indivíduos na população geral do estado. Constatando-se uma maior incidência de óbitos por essa doença na população idosa.

Concomitante, concluiu-se também que indivíduos portadores de comorbidades representaram 88,03% dos óbitos por COVID-19, dentre as quais se destacam: a HAS com uma prevalência de 26,32%, fatores de risco - dentre os quais destaca-se o sobrepeso e a obesidade - com uma prevalência de 16,43%, DM-2 com uma prevalência de 11,48% e outras doenças cardiovasculares com uma prevalência de 9,01%. Juntos, esses 4 maiores grupos de comorbidades representaram 63,24% dos tipos de comorbidades observados.

Por fim, conclui-se que a vacinação foi efetiva em prevenir a evolução de pacientes vacinados internados - representando eles 25,64% do total de óbitos com 13,25% possuindo apenas a primeira dose -, com quadros graves de COVID-19, para o óbito, quando comparado aos pacientes não vacinados - correspondendo a 73,93% dos óbitos -. Também, pode-se concluir que o número de doses da vacina foi diretamente proporcional à efetividade delas em prevenir mortes pela doença e a necessidade das doses de reforço.

REFERÊNCIAS

- ALEEM, Abdul; SAMAD, Abdul Baru Akbar; SLENKER, Amy. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, [S. l.], out. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>. Acesso em: 28 fev. 2023.
- AUSTRALIA. Department of health. is it true?: were COVID-19 vaccines developed too quickly to be safe? **Australian Government, Department of Health**, 14 maio 2021. Disponível em: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/is-it-true/is-it-true-were-covid-19-vaccines-developed-too-quickly-to-be-safe>. Acesso em: 24 abr. 2022.
- BHARDWAJ, Asha *et al.* COVID-19: immunology, immunopathogenesis and potential therapies. **International reviews of immunology**, Filadélfia, v. 41, n. 2, p. 171-206, fev. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08830185.2021.1883600>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- BOOTH, Adam *et al.* Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis. **PloS one**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 1-30, mar. 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247461>. Acesso em: 23 abr. 2022.
- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Boletim de monitoramento genômico apresenta panorama de circulação viral da Covid-19 no Brasil nos últimos 50 dias. **gov.br**, 6 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/noticias/2023/01/boletim-de-monitoramento-genomico-apresenta-panorama-de-circulacao-viral-da-covid-19-no-brasil-nos-ultimos-50-dias>>. Acesso em: 28 jul. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa faz recomendações sobre doses de reforço de vacinas contra Covid-19. **gov.br**, 24 nov. 2021a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-faz-recomendacoes-sobre-doses-de-reforco-de-vacinas-contracovid-19>>. Acesso em: 22 jul. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **COVID-19: painel coronavírus**. 2023a. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 1 ago. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Vacinas: Covid-19**. Brasília: ANVISA, [2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 24 abr. 2022.
- BRASIL. Ministério da Defesa. **Leitos de enfermaria e UTI destinados à COVID-19**. 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/defesa/pt-br/assuntos/hfa/servicos-e-informacoes/consultas-e-exames/leitos-de-enfermaria-e-uti-destinados-a-covid-19>. Acesso em: 31 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Imunizações - PNI**. 2023d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/pni>. Acesso em: 23 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. **Nota técnica Nº 59/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Brasília: SEI/MS, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-592021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view>. Acesso em 25 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinômetro**. 2023c. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html. Acesso em: 29 jul. 2023.

CAO, H. *et al.* Bidirectional causal associations between type 2 diabetes and COVID-19. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 95, n. 1, p. e28100, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029131/#:~:text=Our%20study%20provides%20robust%20support,Mendelian%20randomization%3B%20type%20%20diabetes>. Acesso em: 21 jul. 2023.

CHOI, Jun Yong; SMITH, Davey. SARS-CoV-2 variants of concern. **Yonsei medical journal**, [S. l.], v. 62, n. 11, p. 961-968, nov. 2021. Disponível em: <https://www.eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2021.62.11.961>. Acesso em: 28 fev. 2023.

CHUNG, H. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 374, p. n1943, 20 ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417165/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

CONGER, Krista. How misinformation, medical mistrust fuel vaccine hesitancy. **Stanford Medicine News**, [S. l.], 2 set. 2021. Disponível em: <https://med.stanford.edu/news/all-news/2021/09/infodemic-covid-19.html>. Acesso em: 24 abr. 2022.

CRIMI, Claudia *et al.* Practical considerations for spirometry during the COVID-19 outbreak: Literature review and insights. **Pulmonology**, Lisboa, v. 27, n. 5, p. 438-447, set./out. 2021. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720301756?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2022.

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. **Informativo imunização campanha de vacinação contra Covid-19 número 41**. Brasília: GDF, 7 mar. 2022b. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/96308/Informativo-Vacinacao-contr-Covid-19-vol-41.pdf/e837785b-10b5-3e70-06fe-832fc410aec1?t=1648726562615>. Acesso em: 26 jun. 2023.

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Economia. **Pirâmide etária**. Governo do Distrito Federal, Secretaria de Economia, [2019]. Disponível em: <https://infodf.ipe.df.gov.br/piramide-etaria/>. Acesso em: 26 jul. 2023.

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. **Vacina DF**. Brasília: Secretaria de Saúde do Distrito Federal, [2022]a. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/vacinadf>. Acesso em: 24 abr. 2022.

ELEUTERIO, Tatiana *et al.* SARS due to COVID-19: Predictors of death and profile of adult patients in the state of Rio de Janeiro, 2020. **PloS one**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 1-12, nov. 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0277338>. Acesso em: 28 fev. 2023.

GACHE, R. *et al.* Predictors of morbidity and mortality in COVID-19. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [S. l.], v. 25, n.3, p. 1684-1707, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33629339/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

GALLO, G.; CALVEZ, V.; SAVOIA, C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 29, n. 2, p. 115–123, 20 fev. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8858218/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

GAVIRIA, A. Zapatero; MARTIN, R Barba. What do we know about the origin of COVID-19 three years later? **Revista clinica espanola**, [S. l.], v.223, n.4, 2023, p. 240-243. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36933695/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

GUYTON, A. C.; HALL J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2017.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, [S. l.], v. 203, n.2, p. 631–637, jun. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

HECKSHER, Marcos. **Mortalidade por covid-19 e queda do emprego no Brasil e no mundo**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2021. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/pubpreliminar/210514_nt_mortalidad_e_emprego_marcos_hecksher_public_preliminar.pdf. Acesso em: 24 abr. 2022.

HITCHINGS, M. D. *et al.* Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. **Nat Commun**, [S. l.], v. 12, n. 1, 28 out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711813/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. Entenda como funciona a tecnologia de vírus inativado usada na CoronaVac. **Portal do Butantan**, 2022b. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-como-funciona-a-tecnologia-de-virus-inativado-usada-na-coronavac>. Acesso em: 24 abr. 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. Ômicron representa 100% das variantes circulantes no estado de São Paulo, segundo Rede de Alerta. **Portal do Butantan**, 3 mar. 2022c. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/o=micron-representa-100-das-variantes-circulantes-no>

estado-de-sao-paulo-segundo-rede-de-alerta. Acesso em: 28 jul. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. Vacinação contra Covid-19 no Brasil completa 1 ano com grande impacto da CoronaVac na redução de hospitalizações e mortes. **Portal do Butantan**, 2022a. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/vacinacao-contracovid-19-no-brasil-completa-1-ano-com-grande-impacto-da-coronavac-na-reducao-de-hospitalizacoes-e-mortes>. Acesso em: 28 fev. 2023.

JAMIL, M. D. *et al.* Clinical and Demographic Profile of COVID-19 Patients: A Tertiary Level Hospital-Based Study From Northeast India. **Cureus**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 2-8, out. 2021. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/74361-clinical-and-demographic-profile-of-covid-19-patients-a-tertiary-level-hospital-based-study-from-northeast-india>. Acesso em: 23 abr. 2022.

JAIN, Shikha *et al.* Epidemiological and clinical profile of COVID-19 patients admitted in a tertiary care hospital in western India. **Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine**, [S. l.], v. 47, n. 1, p.138-141, 16 mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368499/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

JARA, A. *et al.* Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 385, n. 10, p.875-884, 7 de jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8279092/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

JESUS, Matheus de *et al.* Profile of Brazilian inpatients with COVID-19 vaccine breakthrough infection and risk factors for unfavorable outcome. **Revista panamericana de salud publica**, (S. l.), v. 46, n. 106, p.1-10, ago. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9395277/>. Acesso em: 28 fev. 2023.

KUTER, Barbara J *et al.* The development of COVID-19 vaccines in the United States: Why and how so fast? **Vaccine**, [S. l.], v. 39, n. 18, p. 2491-2495, abr. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21003832?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2022.

LABOISSIÈRE, P. Brazil starts administering bivalent COVID-19 vaccine. **Agência Brasil**, 27 fev. 2023. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/en/saude/noticia/2023-02/brazil-starts-applying-bivalent-vaccine-against-covid-19>. Acesso em: 22 jul. 2023.

LEROY, Eric M.; GOUILH, Meriadeg A. R.; BRUGÈRE-PICOUX, Jeanne. The risk of SARS- CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID- 19 pandemic. **One Health**, Amsterdã, v. 10, n. 1, p. 1-4, dez. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771420300793?via%3Dihub>. Acesso em: 23 abr. 2022.

MAHAMAT-SALEH, Y. *et al.* Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ**

Open, v. 11, n. 10, p. e052777, out. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557249/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

MICHELON, C. M. Principais variantes do sars-cov-2 notificadas no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 109–116, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1348661>. Acesso em: 25 jul. 2023.

MORALES, Pedro. O impacto da pandemia pela Covid-19 no diagnóstico, acompanhamento e tratamento das patologias. **PEBMED**, 2021. Disponível em: <https://pebmed.com.br/o-impacto-da-pandemia-pela-covid-19-no-diagnostico-acompanhamento-e-tratamento-das-patologias/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. Chefe da Organização Mundial da Saúde declara o fim da COVID-19 como uma emergência de saúde global. **Nações Unidas Brasil**, 5 maio 2023. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/230307-chefe-da-organiza%C3%A7%C3%A3o-mundial-da-sa%C3%BAde-declara-o-fim-da-covid-19-como-uma-emerg%C3%Aancia-de-sa%C3%BAde>. Acesso em 17 jul. 2023.

PAGANI, Isabel *et al.* Origin and evolution of SARS-CoV-2. **European physical journal plus**, (S. l.), v. 138, n. 2, 2023, p. 157. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811098/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

PARASHER, Anat. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgraduate Medical Journal**, Nova Deli, v. 97, n. 1147, p. 312-320, maio 2021. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/97/1147/312>. Acesso em: 15 abr. 2022.

PARK, Kyung *et al.* Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, (S. l.), v. 169, p. 137–151, fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744276/>. Acesso em: 24 abr. 2022.

PEARCE, Katie. Vaccines beat natural immunity in fight against COVID-19. **HUB Johns Hopkins University**, Baltimore, 10 set. 2021. Disponível em: <https://hub.jhu.edu/2021/09/10/infection-from-covid-vs-vaccines/>. Acesso em: 25 abr. 2022.

PETTO, J.; SANTOS, P. H. S.; SANTOS, L. F. S. dos; SENA, D. S. da S.; DO SACRAMENTO, M. de S. Interação entre SARS-COV-2 e o sistema Renina Angiotensina. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, (S. l.), v. 11, n. 1, p. 198–210, 2021. DOI: 10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3412. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/3412>. Acesso em: 6 mar. 2023.

PONTES, Letícia *et al.* Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/hd96H6fXGvWcbbZCdhSvV6J/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 abr. 2022.

RANZANI, O. T. *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. **BMJ**, v. 374, p. n2015, 20 ago. 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377801/>. Acesso em: 25 de jul. 2023.

SANTOS, C. V. B. dos *et al.* The effectiveness of COVID-19 vaccines against severe cases and deaths in Brazil from 2021 to 2022: a registry-based study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 20, p. 100465, 1 abr. 2023. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10010656/>. Acesso em: 25 de jul. 2023.

SHRUTI, Gupta *et al.* Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. **JAMA Internal Medicine**, (S. l.), v. 180, n. 11, p. 1436-1447, jul. 2020. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768602>. Acesso em: 23 abr. 2022.

SILVA, J. P. *et al.* Delta variant of SARS-CoV-2 replacement in Brazil: a national epidemiologic surveillance program. **Viruses**, v. 14, n. 5, p. 847, 1 maio 2022. Disponível em:

SINGH, S. P. *et al.* Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of Medical Virology**, 15 jul. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617987/>. Acesso em: 06 fev. 2023.

SUNGNAK, Waradon *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, (S. l.), v. 26, p. 681–687, abr. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6>. Acesso em: 24 abr. 2022.

THAKUR, Nagendra *et al.* Tracing the origin of Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): A systematic review and narrative synthesis. **Journal of medical virology**, (S. l.), vol. 94, n.12, p. 5766-5779, dez. 2022. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28060>. Acesso em: 28 fev. 2023.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **ACE2**. Disponível em:

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>. Acesso em: 24 abr. 2022.

THE WORLD BANK. **Poverty and Health**. 2014. Disponível em:

<https://www.worldbank.org/en/topic/health/brief/poverty-health#:~:text=Poverty%20is%20a%20major%20cause,quality%20food%20and%20health%20care>. Acesso em: 24 abr. 2022.

THE WORLD BANK. GDP: US\$. World Bank national accounts data, and OECD National Accounts data files. **The World Bank**, [2022]. Disponível em:

<https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD>. Acesso em: 24 abr. 2022.

TROUGAKOS, I. P. *et al.* Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized

treatments that target COVID-19 clinical complications. **Journal of Biomedical Science**, [s/l], v. 28, p. 9, jan. 2021. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-020-00703-5>. Acesso em: 24 abr. 2022.

UNITED NATIONS. **UN chief**: Global vaccination plan is 'only way out' of the pandemic. 2021. Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2021/11/1106792#:~:text=With%20more%20people%20dying%20due,through%20a%20global%20vaccination%20plan.%E2%80%9D>. Acesso em: 24 abr. 2022.

VARGAS, Mateus. Hospital das Forças Armadas, em Brasília, tem 90% da UTI ocupada e usa contêiner como necrotério. **Estadão Saúde**, Brasília, 08 mar. 2021. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,hospital-das-forcas-armadas-em-brasilia-tem-90-da-uti-ocupada-e-usa-conteiner-como-necroterio,70003640856>. Acesso em: 25 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Archived**: WHO Timeline - COVID-19. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Acesso em: 23 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavírus disease 2019 (COVID-19)**: Situation Report - 94. Genebra: OMS, 2020b. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331865>. Acesso em: 23 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Considerations for implementing and adjusting public health and social measures in the context of COVID-19**: Interim guidance, 14 June 2021. Genebra: OMS, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Timeline**: WHO's COVID-19 response. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#event-33>. Acesso em 23 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 19 jul. 2023.

XU, Hao *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, (S. l.), v. 12, p. 8, fev. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>. Acesso em: 24 abr. 2022.

YANG, Jing *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International journal of infectious diseases**, (S. l.), vol. 94, maio 2020, p. 91-95. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712\(20\)30136-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712(20)30136-3). Acesso em: 28 fev. 2023.

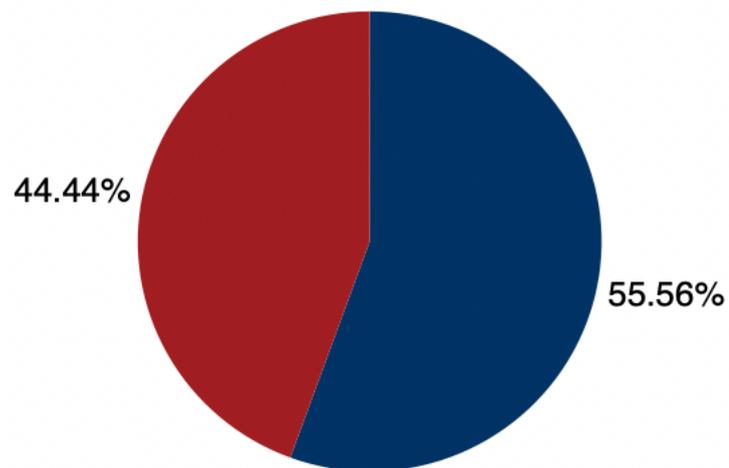
YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak:

history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, (S. l.), v. 49, n. 2, p. 199-213, abr. 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01516-2>. Acesso em: 23 abr. 2022.

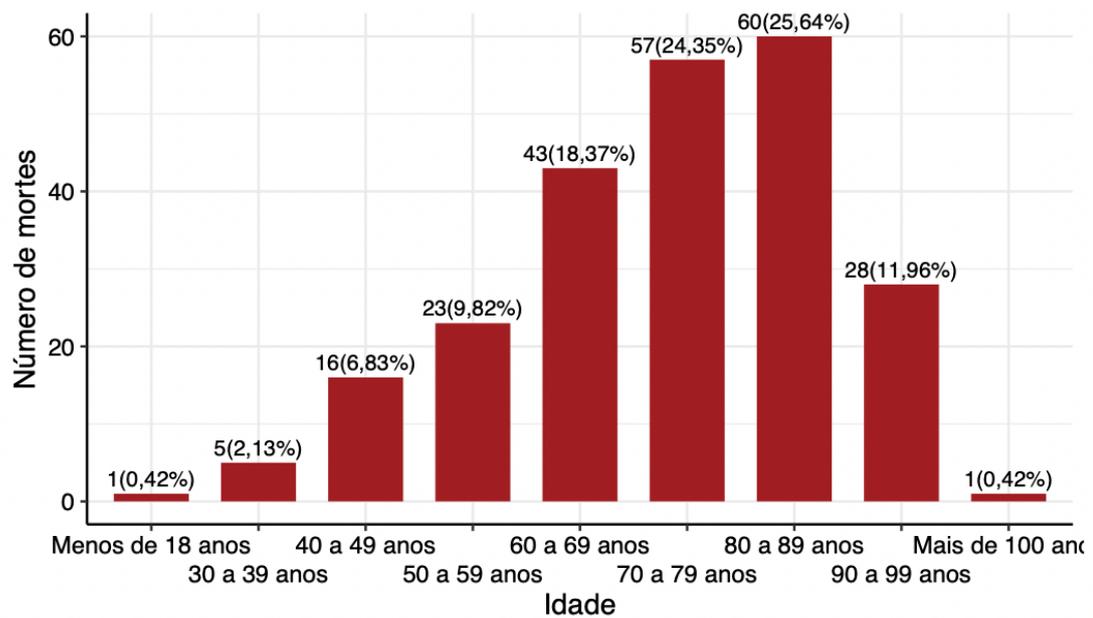
APÊNDICES

APÊNDICE A — Quantidade de óbitos por sexo

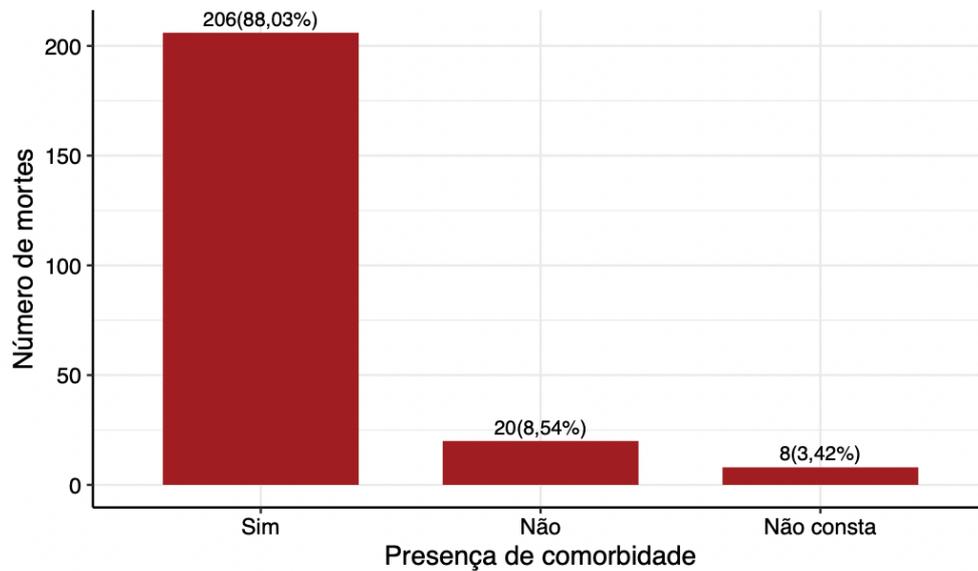
Sexo ■ Feminino ■ Masculino



APÊNDICE B — Gráfico de colunas do número de mortes por faixa etária



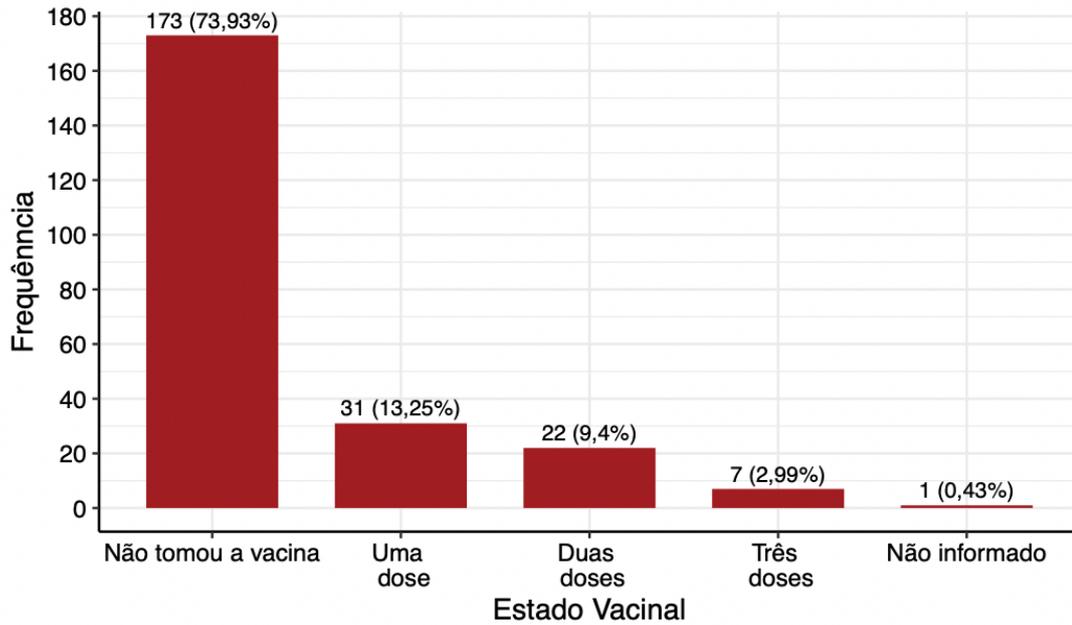
APÊNDICE C — Gráfico de colunas da presença de comorbidade



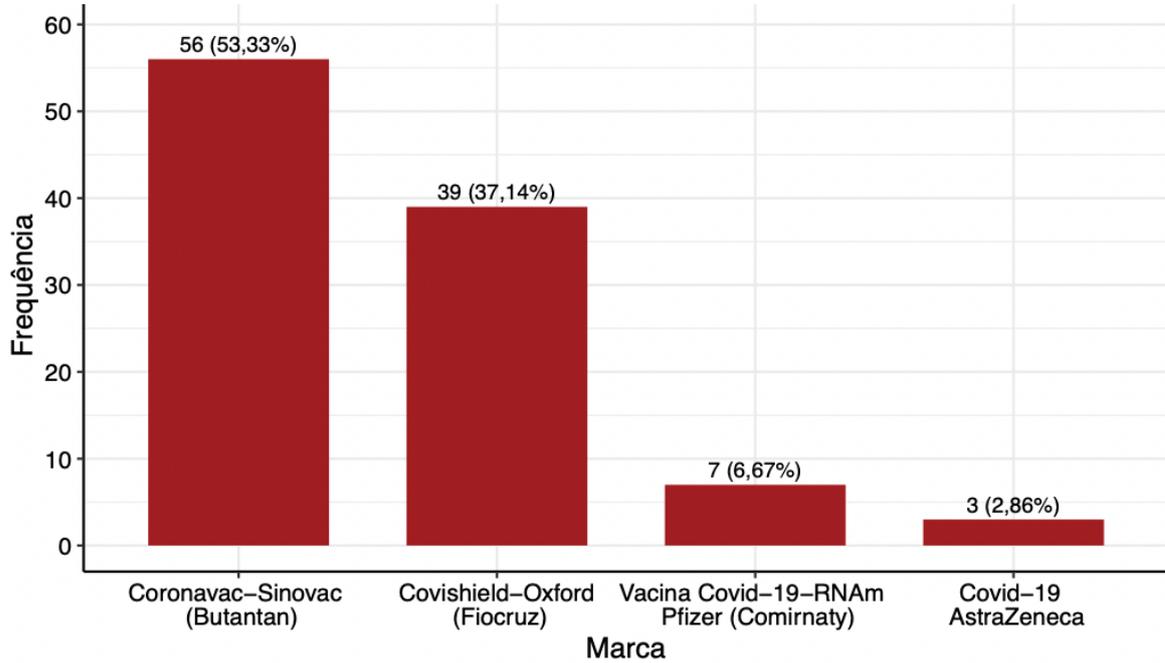
APÊNDICE D — Frequência das comorbidades

Comorbidades	Frequência absoluta	Frequência relativa
Hipertensão arterial sistêmica (has)	149	26,32%
Fatores de risco	93	16,43%
Diabetes mellitus tipo 2	65	11,48%
Outras doenças cardiovasculares	51	9,01%
Outras doenças	42	7,42%
Hipotireoidismo	30	5,30%
Dislipidemia (dlp)	30	5,30%
Doença renal crônica (drc)	24	4,24%
Doenças neurodegenerativas	20	3,53%
Outras doenças metabólicas	19	3,57%
Doença pulmonar obstrutiva crônica (dpoc)	17	3,06%
Asma	10	1,77%
Outras doenças renais	9	1,59%
Outras doenças pulmonares	6	1,06%
Esteatose Hepática	1	0,18%
Total	566	100%

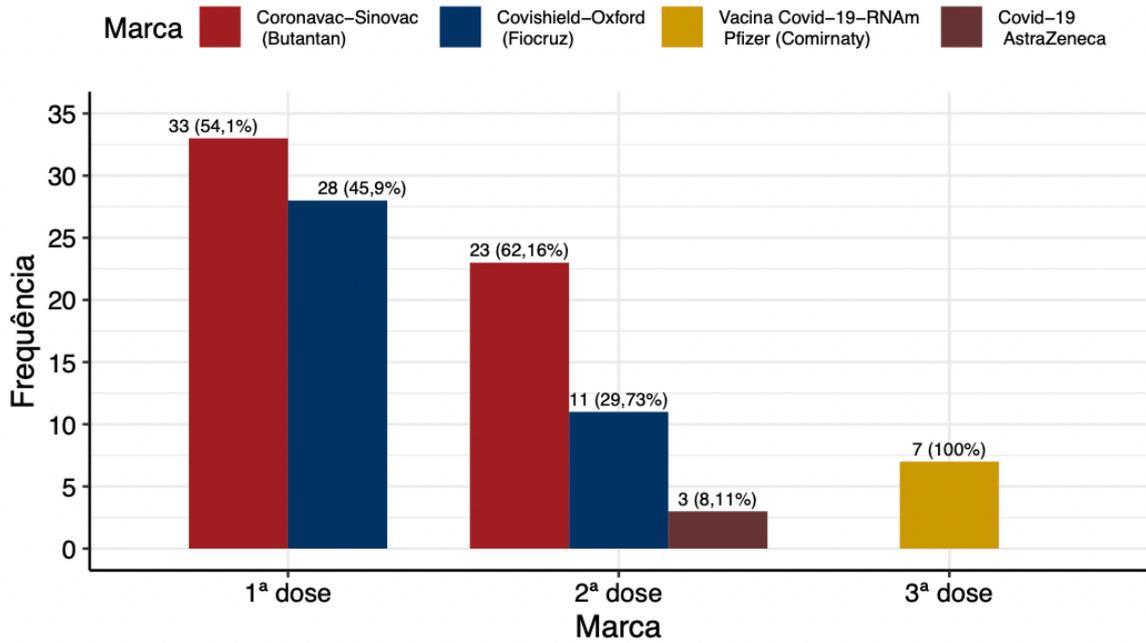
APÊNDICE E — Gráfico de colunas do estado vacinal



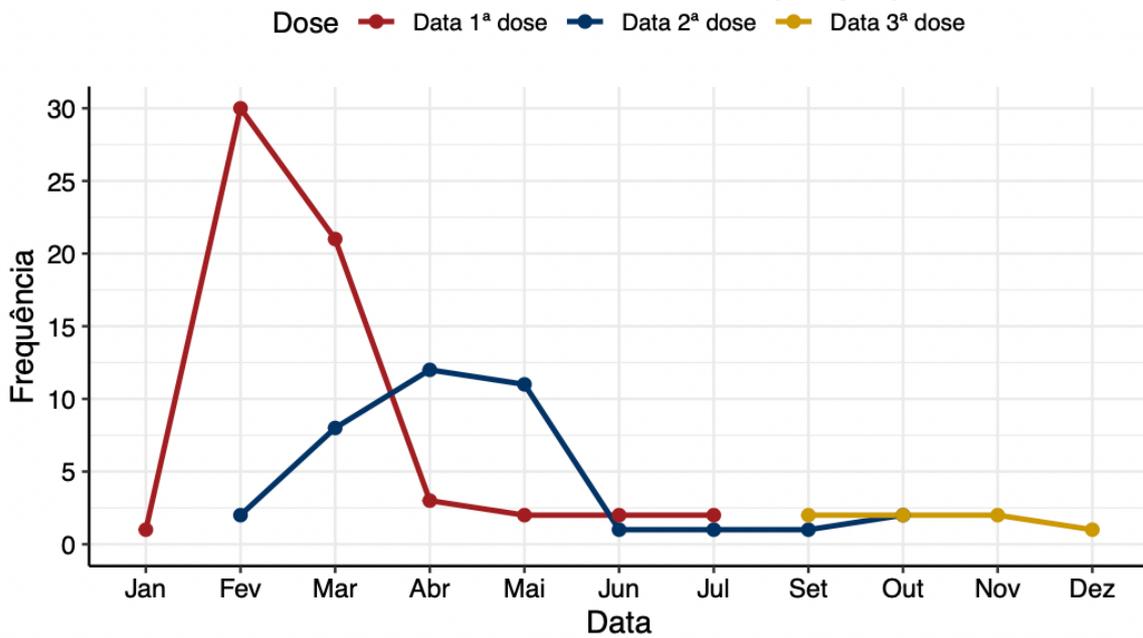
APÊNDICE F — Gráfico de colunas da quantidade de vacinas aplicadas por marca



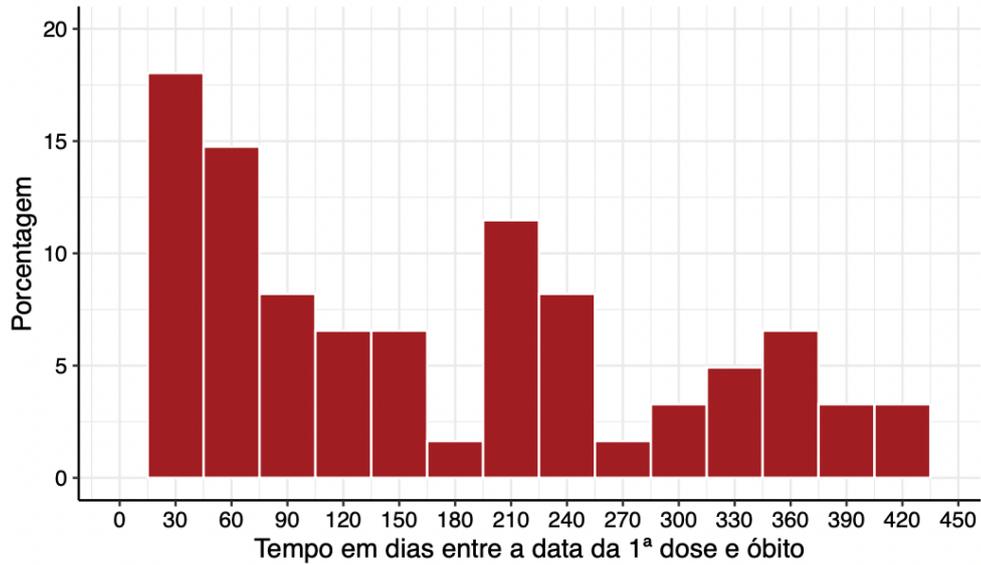
APÊNDICE G — Gráfico de colunas da quantidade de vacinas aplicadas por marca e dose



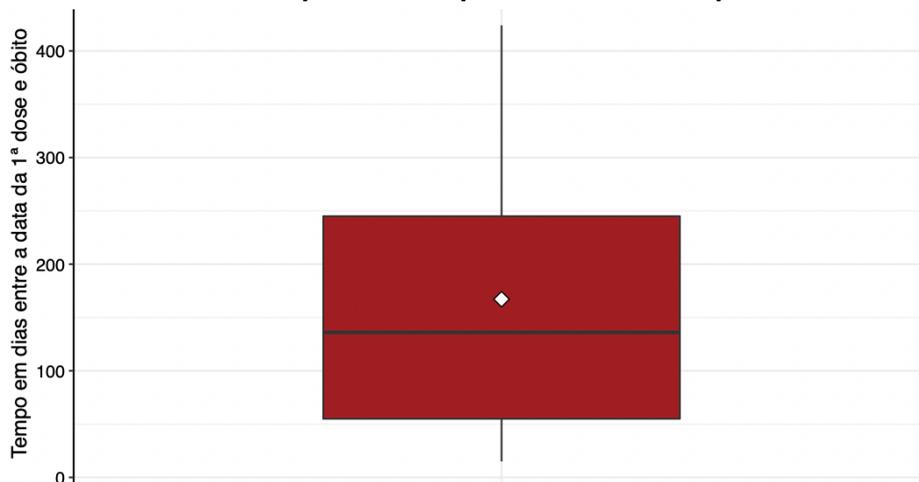
APÊNDICE H — Gráfico de linhas da data de aplicação por dose



APÊNDICE I — Histograma do tempo em dias entre a primeira dose e óbito



APÊNDICE J — Gráfico *boxplot* do tempo em dias entre a primeira dose e óbito



APÊNDICE K — Medidas resumo do tempo em dias entre a primeira dose e óbito

Estatística	Valores
Média	167,14
Desvio Padrão	123,77
Mínimo	15
1º Quartil	55
Mediana	136
3º Quartil	245
Máximo	424