



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro

Danilo Cosme Klein Gomes

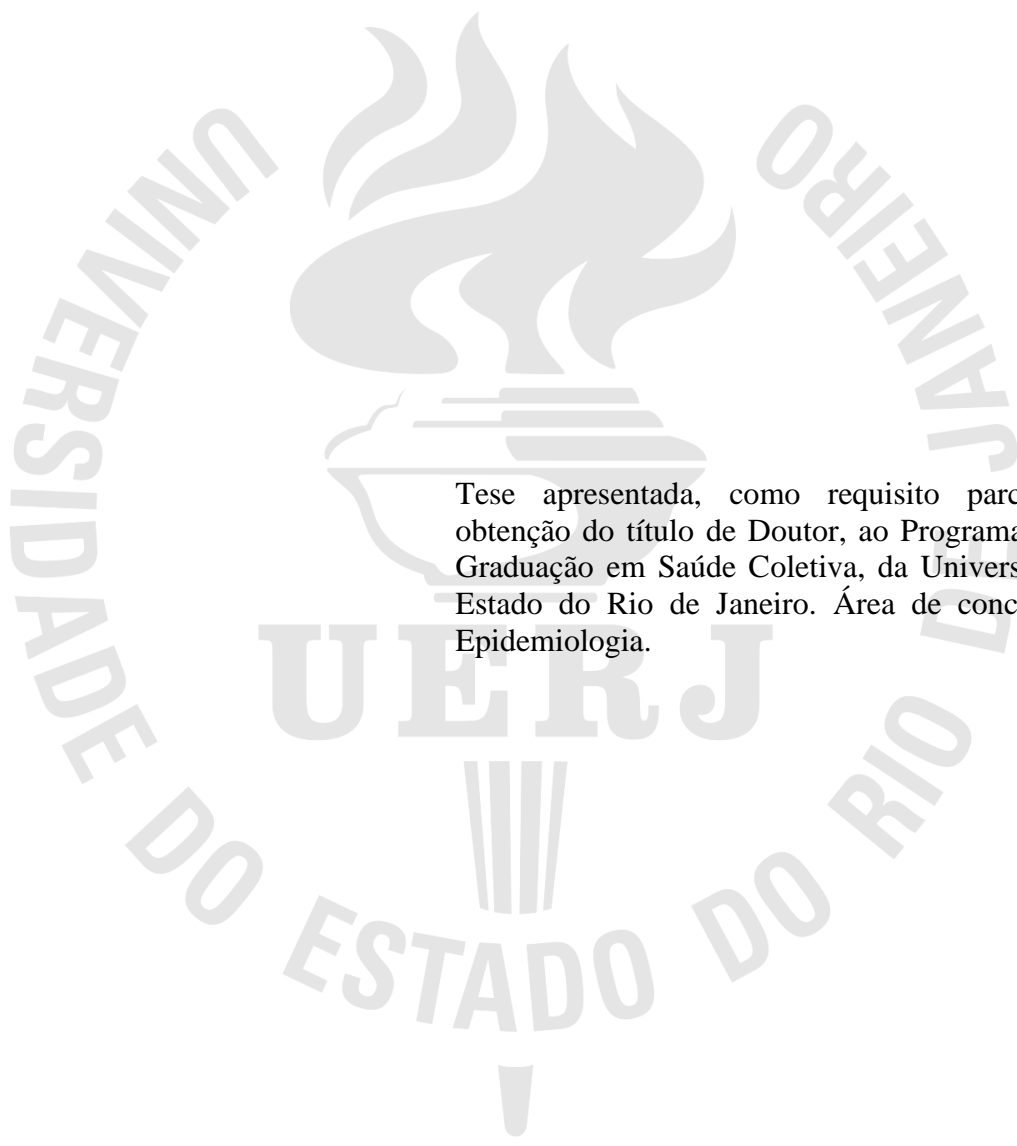
**Obesidade e COVID-19:
estudo de base populacional da mortalidade por SRAG no Brasil**

Rio de Janeiro

2022

Danilo Cosme Klein Gomes

**Obesidade e COVID-19:
estudo de base populacional da mortalidade por SRAG no Brasil**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Verly Júnior

Coorientador: Prof.^a Dra. Alessandra da Silva Pereira

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

G633 Gomes, Danilo Cosme Klein

Obesidade e COVID-19: estudo de base populacional da mortalidade por SRAG no Brasil / Danilo Cosme Klein Gomes – 2022.
87 f.

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Verly Júnior

Coorientadora: Prof.^a Dra. Alessandra da Silva Pereira

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro.

1. COVID-19 - Mortalidade – Brasil -Teses. 2. Obesidade – Teses. 3. Vacinas contra COVID-19 – Teses. I. Verly Júnior, Eliseu. II. Pereira, Alessandra da Silva. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro. IV. Título.

CDU 616.9(81)

Bibliotecária: Marianna Lopes Bezerra – CRB 7 6386

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Danilo Cosme Klein Gomes

**Obesidade e COVID-19:
estudo de base populacional da mortalidade por SRAG no Brasil**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 15 de dezembro de 2022.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Alessandra da Silva Pereira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Eliseu Verly Júnior (Orientador)
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro - UERJ

Prof.^a Dra. Rosely Sichieri
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro - UERJ

Prof.^a Dra. Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro - UERJ

Prof.^a Dra. Luciane de Souza Velasque
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Maria Tereza Serrano Barbosa
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer.

Sou grato por ter chegado até aqui e rompido minhas barreiras técnicas e psíquicas. O quão foi desafiador, penoso e prazeroso ao mesmo tempo tudo isso.

Ao Alexandre. Você fez isso ser possível desde o início, não só como companheiro de vida, tornou-se também, meu guia de resiliência e companheirismo. Nem que seja para ficar acordado em minhas madrugadas de trabalho. Obrigado por apoiar minhas loucuras e se divertir com os meus sucessos e recaídas. Obrigado por tornar minha vida mais leve e feliz.

Ao Eliseu, serei eternamente grato por sua gentileza e compreensão. Por ser uma referência não só no que faz tecnicamente, mas também pelo que é. Por compreender e apoiar todo esse trabalho.

À Alessandra, grato por sua leveza e apoio. Nos conselhos mais delicados e assertivos.

À Rosely, tenho orgulho de ter feito e fazer parte do Nebin com sua liderança. Você, sem dúvida, é um exemplo a seguir.

À Luciane e Tereza pessoas que a vida me deu de presente.

A todos os membros da banca por contribuírem com meu trabalho.

Ao IMS/UERJ por resistir e me permitir chegar até esse momento.

Aos amigos do Nebin, desejo que voem alto.

E a todos vocês, contem comigo. Seremos resistência.

Ela acreditava em anjo e, porque acreditava, eles existiam.

Clarice Lispector

RESUMO

GOMES, D. C. K. *Obesidade e COVID-19: estudo de base populacional da mortalidade por SRAG no Brasil*. 2022. 87f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2022.

A obesidade em pacientes com COVID-19 tem sido associada a um maior risco de desfechos como admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica (VM) e morte hospitalar. Entretanto, algumas lacunas ainda precisam ser preenchidas, como: a relação entre idade e obesidade na morte por COVID-19 e a magnitude de proteção conferida pela vacina nos obesos. Dessa forma, os objetivos deste estudo foram: i) avaliar o efeito da obesidade no risco de morte e se há modificação de efeito com a idade; ii) avaliar o efeito do número de doses (uma, duas ou três) da vacina contra SARS-CoV-2 nos desfechos morte hospitalar, admissão em UTI, necessidade de VM e tempo de internação em pacientes obesos e não obeso hospitalizado por COVID-19. A população de estudo foi composta de 2.429.183 adultos (≥ 18 anos), hospitalizados por SRAG entre março de 2020 e setembro de 2022 oriundos do banco de acesso público (SIVEP-Gripe). Para investigar o risco de admissão em UTI, necessidade de VM e morte, utilizou-se modelo de regressão logística e quando o desfecho foi tempo de internação (dias) optou-se por um modelo linear generalizado com distribuição gama e função de ligação log. A média de idade foi 60 anos, 56,4% homens, 19,8% obesos, a mortalidade hospitalar foi de 30,7% e 51,2% receberam ao menos uma dose da vacina contra SARS-CoV-2. No modelo logístico ajustado, o risco de morte no obeso vacinado com pelo menos uma dose foi 37% maior que o não obeso, ao passo que os obesos não vacinados apresentaram risco de morte 67% maior quando comparado aos não obesos não vacinados. Tanto nos vacinados quanto nos não vacinados o termo de interação entre as variáveis obesidade e idade (categórica) foi significativo ($p < 0,05$) apenas para indivíduos obesos como idade maior que 90 anos, sendo grupo de comparação os não obesos de 18 a 40 anos. Duas e três doses da vacina reduziram o risco de morte e necessidade de VM nos obesos e não obesos em todas as faixas de idade, estando os com idade menor ou igual a 60 anos mais protegidos. Entre os indivíduos com idade até 60 anos que tomaram duas doses, os obesos foram mais protegidos quando comparados com os não obesos (nos grupos de idade 18-40 anos, 41-50 anos e 51-60 anos, os Odds Ratio (OR) para os obesos foram, respectivamente: OR = 0,32(IC 95%:0,23-0,43), OR = 0,29 (0,22-0,38) e OR = 0,30(0,24-0,38); enquanto para os não obesos foram, respectivamente: OR = 0,53(0,45-0,64), OR= 0,48(0,41-0,56) e OR= 0,49(0,44-0,55). O tempo de internação nos obesos foi 12% maior quando comparado com os não obesos ($p < 0,001$). Não foi observada diferença no tempo de internação segundo status vacinal. Esses achados podem contribuir para uma campanha vacinal ainda mais assertiva.

Palavras-chave: COVID-19. Idade. Mortalidade. Obesidade. SARS-CoV-2. Vacina.

ABSTRACT

GOMES, D. C. K. *Obesity and COVID-19: a population-based study of SARS mortality in Brazil.* 2022. 87f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2022.

Obesity in patients with COVID-19 has been associated with a higher risk of outcomes such as intensive care unit (ICU) admission, need for mechanical ventilation (MV), and in-hospital death. However, some gaps remain, such as the relationship between age and obesity in COVID-19 deaths and the magnitude of protection conferred by the vaccine on obese people. The study's objectives were thus as follows: i) to assess the effect of obesity on the risk of death and whether this effect changes with age; and ii) to assess the effect of the number of doses (one, two, or three) of the SARS-CoV-2 vaccine on the outcomes hospital death, ICU admission, need for MV, and length of stay in obese and non-obese patients hospitalized for COVID-19. The study population consisted of 2,429,183 adults (≥ 18 years old), hospitalized for SARI between March 2020 and September 2022, from the public access database (SIVEP-Gripe). To investigate the risk of admission to the ICU, the need for MV, and death, a logistic regression model was used, and when the outcome was length of stay (days), a generalized linear model with a gamma distribution and log link function was chosen. The mean age was 60 years, 56.4% men, 19.8% were obese, hospital mortality was 30.7%, and 51.2% received at least one dose of the vaccine against SARS-CoV-2. In the adjusted logistic model, the risk of death in the obese vaccinated with at least one dose was 37% higher than in the non-obese, whereas the unvaccinated obese had a 67% higher risk of death when compared to the non-vaccinated non-obese. Both in vaccinated and unvaccinated individuals, the interaction term between obesity and age (categorical) variables was significant ($p < 0.05$) only for obese individuals aged over 90 years, with the comparison group being non-obese individuals aged 18 to 40 years. Two and three doses of the vaccine reduced the risk of death and need for MV in obese and non-obese individuals in all age groups, with those aged less than or equal to 60 years being more protected. Among individuals aged up to 60 years who took two doses, the obese were more protected when compared to the non-obese (in the age groups 18-40 years, 41-50 years, and 51-60 years, the Odds Ratio (OR) for the obese were, respectively: OR = 0.32 (CI 95%: 0.23-0.43), OR = 0.29 (0.22-0.38) and OR = 0.30 (0.24 -0.38); while for the non-obese, they were, respectively: OR = 0.53 (0.45-0.64), OR= 0.48 (0.41-0.56) and OR= 0.49 (0.44-0.55). Obese patients had a 12% longer length of stay than non-obese patients ($p < 0.001$). No difference was observed in the length of stay according to vaccination status. These findings may contribute to an even more assertive vaccination campaign.

Keywords: COVID-19. Age. Mortality. Obesity. SARS-CoV-2. Vaccine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
GLM	<i>Generalized Linear Model</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
MS	Ministério da Saúde
MV	<i>Mechanical Ventilation</i>
RNDS	Rede Nacional de Dados em Saúde
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SG	Síndrome Gripal
SIVEP- Gripe	Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	
	INTRODUÇÃO	11
1	REFERENCIAL TEÓRICO	14
1.1	A pandemia por SARS-CoV-2 no Mundo	14
1.2	A pandemia por SARS-CoV-2 no Brasil	14
1.3	O vírus SARS-CoV-2 e a doença COVID-19	15
1.4	Vigilância epidemiológica da COVID-19	17
1.5	Fatores risco e variáveis sociodemográficas associados à mortalidade hospitalar por COVID-19	19
1.6	Obesidade e COVID-19	23
1.7	Obesidade, vacina e COVID-19	27
2	JUSTIFICATIVA	30
3	OBJETIVOS	32
3.1	Geral	32
3.2	Específicos	32
4	MÉTODO	33
4.1	Tipo de estudo e fonte de dados	33
4.1.1	<u>SIVEP-Gripe</u>	33
4.1.2	<u>CNES</u>	34
4.2	Seleção da população alvo	34
4.3	Variáveis do estudo	35
4.4	Análise dos dados	37
4.4.1	<u>Objetivo específico 1</u>	38
4.4.2	<u>Objetivo específico 2</u>	38
5	RESULTADOS	40
5.1	Age and vaccinated status associated with in-hospital mortality from SARS/COVID-19 in obese patients: a nationwide population-based study in Brazil (manuscrito 1)	40
5.2	Mortalidade hospitalar, admissão em terapia intensiva, ventilação mecânica e tempo de internação em obesos vacinados e não vacinados hospitalizados por SRAG/COVID-19: um estudo de base populacional no	

Brasil (manuscrito 2)	56
CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
REFERÊNCIAS	74
ANEXO A - Ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizados (2020).....	83
ANEXO B - Ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizados (2021).....	85

APRESENTAÇÃO

O projeto desta tese emergiu a partir de experiências e indagações pessoais vivenciadas durante atuação como profissional da linha de frente do enfrentamento a COVID-19 e, de atuação como gestor em saúde pública, liderando as ações de enfrentamento a COVID-19 no Estado do Rio de Janeiro. Alia-se a isso, o fato de que durante o mestrado, eu tenha estudado sobre a obesidade no Brasil. Assim, surgiu o interesse em se estudar a mortalidade hospitalar por COVID-19 no Brasil, mais especificamente, as relações entre obesidade, vacina e morte por COVID-19.

Mesmo diante do rápido avanço da literatura científica, a compreensão do impacto da obesidade na morte hospitalar por COVID-19 e o quanto a vacina contra SARS-CoV-2 impactou nessa relação ainda permanecem não totalmente esclarecida. A fim de contribuir com a literatura científica e preencher as lacunas existentes, esta tese se utiliza do SIVEP-Gripe, plataforma do Ministério da Saúde (MS) que recebe as notificações dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados do Brasil, população de interesse neste estudo.

Esta tese está organizada da seguinte forma: introdução; referencial teórico, que traz um contexto geral da pandemia no mundo e no Brasil, uma breve discussão acerca do SARS-CoV-2 e a doença COVID-19, informações sobre a vigilância epidemiológica da COVID-19 no Brasil e das relações entre a obesidade, vacina e os desfechos admissão em UTI, necessidade de VM e morte por COVID-19; justificativa, na qual tenta-se expor as lacunas científicas com as quais este estudo busca contribuir; objetivo geral e específicos; métodos, no qual são apresentadas as bases de dados utilizadas, o fluxo para a seleção da população de estudo, a descrição das variáveis selecionadas, além das análises estatísticas que foram explicadas separadamente para cada objetivo específico de maneira a melhorar a compreensão do leitor; resultados que são apresentados na forma de dois manuscritos e, por fim, considerações finais.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 trouxe grandes desafios para o mundo. Em pouco mais de dois meses após ser identificado o SARS-CoV-2 como o agente causador de casos de pneumonia ainda desconhecida na China, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 11 de março de 2020 reconheceu a pandemia de COVID-19 (CDC, 2020; GUAN et al., 2020). Até novembro de 2022, o número de infectados no mundo era de 630.832.131 e o de mortos, 6.584.104 (WHO, 2022d).

Todas as regiões do globo foram afetadas direta ou indiretamente pela COVID-19 e a pandemia seguiu dinâmicas distintas em cada país. No Brasil, o primeiro caso registrado foi em 26 de fevereiro de 2020, sendo declarada a transmissão comunitária de SARS-CoV-2 em 20 de março de 2020 (MS, 2021a). Em setembro de 2022 o Brasil contabilizou 34,9 milhões de casos e 680 mil mortes (MS, 2022b).

O Brasil é um país de dimensões continentais no qual cada estado brasileiro foi afetado pela pandemia em tempo e intensidade diferentes (PARAVIDINO et al., 2021). Assim, a pandemia evidenciou as desigualdades no acesso à saúde e, apesar disso, o sistema único de Saúde (SUS) teve seu protagonismo ao garantir aos brasileiros acesso universal (BAHIA; SCHEFFER, 2018).

Em busca dessa garantia, o SUS contou com o SIVEP-Gripe que hoje é a principal ferramenta de Vigilância Epidemiológica da SRAG no Brasil. Este sistema recebe informações dos casos de SRAG hospitalizados por COVID-19 que são o foco deste estudo (MS, 2020c, 2021a). Vale ressaltar que no Brasil a notificação de SRAG é compulsória e deve acontecer em até 24 horas da identificação do caso (MS, 2020a).

A COVID-19 é uma doença respiratória com um espectro amplo de manifestações clínicas, podendo ir de casos assintomáticos, sintomáticos leves, moderados e graves (GUAN et al., 2020; YU et al., 2020). Uma das formas graves de manifestação da COVID-19 é por meio da SRAG, sendo essa caracterizada por manifestação respiratória grave e, que em quase sua totalidade requer internação hospitalar, por vezes admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de ventilação mecânica (VM) (ELLIOTT et al., 2021; IOANNOU et al., 2020).

Ao longo da pandemia foram sendo identificados fatores de risco para o agravamento da doença, dentre eles destacam-se: câncer, doença renal crônica (DRC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença hepática crônica, síndrome de Down, insuficiência

cardíaca (IC), doença arterial coronariana ou cardiomiopatias, pós transplantados, sobrepeso e obesidade, gravidez, anemia falciforme, tabagismo e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), asma (moderada a grave), doença cerebrovascular, fibrose cística, hipertensão arterial sistêmica (HAS), HIV, doenças neurológicas como a demência, fibrose pulmonar, talassemia e diabetes *mellitus* tipo 1 (CDC, 2022b).

De maneira geral, entre os internados por COVID-19 a prevalência dessas comorbidades é mais elevada do que na população geral (NOOR; ISLAM, 2020). Além das comorbidades, variáveis sociodemográficas também se relacionam com a gravidade e mortalidade da COVID-19. Idade avançada, sexo masculino, baixo nível de escolaridade e raça/cor não branca são fatores de risco para desfechos negativos para COVID-19 (BEI-FAN, 2002; DREFAHL et al., 2020; IOANNOU et al., 2020; JAKOB et al., 2021; LUO et al., 2020a; PRICE-HAYWOOD et al., 2020).

A obesidade é um fator de risco comum a diversas doenças crônicas não transmissíveis e tem impactado os custos em saúde o que ficou ainda mais evidente durante a pandemia de COVID-19. Importante destacar, que no início da pandemia a obesidade não era considerada um fator de risco para a morte por COVID-19, entretanto evidências mais recentes posicionam a obesidade como uma importante comorbidade na avaliação do risco de morte por COVID-19. Apesar disso, ainda existem lacunas na literatura científica, por exemplo ainda não há total clareza sobre o efeito que a variável idade exerce na morte hospitalar por COVID-19 nos indivíduos obesos, nem a influência da vacina neste efeito.

Sabe-se que a vacina mudou o curso natural da COVID-19, mostrando-se eficaz contra infecção, internação hospitalar e óbito (CHANDA et al., 2022; ZHENG et al., 2022). No Brasil, em 18 de janeiro de 2021 deu-se início à campanha nacional de vacinação após a autorização para uso emergencial das vacinas Sinovac/Butantan e ChAdOx1 nCoV-19 da AstraZeneca/Fiocruz (MS, 2022a). Atualmente, 91,5% da população brasileira elegível está vacinada com uma dose e 85,8% apresentam seu esquema vacinal completo (pelo menos duas doses) (MS, 2022c). Entretanto, pouco se tem estudado sobre a magnitude de proteção conferida pela vacina em grupos específicos como os obesos. Os estudos de efetividade, até então, buscam investigar o efeito vacinal na população geral sem levar em conta os grupos de comorbidades. Atenção especial ao obeso, deve-se ao fato de que estudos prévios com a vacina da influenza apontam para menor efetividade nos obesos quando comparados com os não obesos (LOUIE et al., 2011; NEIDICH et al., 2017; SHERIDAN et al., 2012; VAN KERKHOVE et al., 2011). Diante disso, pode-se supor que esse fenômeno também ocorra

com a vacina da COVID-19, ou seja, os obesos estariam menos protegidos quando comparados com os indivíduos de peso normal.

Diante de toda discussão exposta, nossas hipóteses são de que: primeiro, o risco de morte por COVID-19 seja diferente entre os grupos de idade com a possibilidade de que a idade modifique o efeito da relação entre obesidade e morte por COVID-19; segundo, a obesidade se consolide como fator de risco para os desfechos graves (admissão em UTI, necessidade de VM e óbito) por COVID-19 e que isso se dê de maneira diferente entre o número de doses recebidas (uma, duas ou três doses); terceiro, que o obeso quando comparado com o não obeso apresente menor magnitude de proteção vacinal para os desfechos graves; quarto, que o tempo de internação do obeso seja maior que o não obesos e de que isso seja diferente entre os diferentes números de doses recebidas.

Assim, a presente tese desenvolve um estudo de base populacional no qual avalia mais de 2,5 milhões de casos de SRAG hospitalizados no Brasil. Nossos achados podem contribuir para uma melhor gestão da pandemia no que tange a ações voltadas para a população obesa, além de colaborar com estratégias vacinais mais assertivas.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 A pandemia por SARS-CoV-2 no Mundo

Em 26 de dezembro de 2019, quatro casos de pneumonia de origem desconhecida foram notificados na cidade de Wuhan na China. O agente causador da pneumonia foi identificado em 7 de janeiro de 2020, o SARS-CoV-2. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional em 30 de janeiro de 2020, e em 11 de março de 2020 reconheceu a pandemia de COVID-19 (WHO, 2022d; WU; MCGOOGAN, 2020).

Até novembro de 2022, o número de infectados no mundo era de 630.832.131 e o de mortos, 6.584.104 (WHO, 2022d). Nessa data, em relação ao número de mortos por 100.000 habitantes, Peru, Bulgária e Hungria lideraram a lista com os piores resultados. O Brasil aparece em 17º lugar, com Chile em 18º, Argentina em 26º e Colômbia em 28º (JHU, 2022).

A taxa de letalidade (número de mortos por COVID-19/número total de infectados) também varia entre os países. Dados de novembro de 2022 apontaram o Peru com a maior taxa de letalidade entre os países afetados (5,2%), seguido pelo Indonésia (2,4%), Hungria (2,2%) e Ucrânia (2,1%), enquanto o Brasil, posiciona-se em 5º lugar com letalidade de 2,0%. Entretanto, vale ressaltar que a letalidade sofre influência da disponibilidade de testes (problema enfrentado por todos os países) e da qualidade de assistência médica oferecida aos doentes. Desse modo, países que despontam com alta letalidade podem ter sofrido com dificuldade no diagnóstico e/ou com a incapacidade de liderar uma logística eficaz de testagem e rastreamento de casos, especialmente nos períodos mais críticos da pandemia (JHU, 2022).

1.2 A pandemia por SARS-CoV-2 no Brasil

Em 26 de fevereiro de 2020 o país registrou o seu primeiro caso de COVID-19 e em 20 de março declarou transmissão comunitária do Sars-Cov-2, porém ainda em estágio inicial (MS, 2020d). Em setembro de 2022, dois anos após o registro do primeiro caso de COVID-19

no território nacional, o Brasil somava um total de 34,9 milhões de casos e 680 mil de mortes (MS, 2022d). Sendo assim, o Brasil é o segundo país com mais mortes por COVID-19 no mundo em número absoluto, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América (EUA) que lideravam o ranque, com mais de 1 milhão de óbitos acumulados até então (WHO, 2022d).

A primeira onda no Brasil teve seu pico de óbitos entre os meses de julho a setembro de 2020, período em que o país chegou a registrar 1.590 mortes em um único dia, mais especificamente em 29 de julho de 2020 (de acordo com registro da data de notificação). Neste mesmo período, a média móvel dos 14 dias anteriores permaneciam próximas das 1000 mortes diárias. A segunda onda de COVID-19 no país teve início no mês de novembro de 2020 e chegou a registrar média móvel de mortes acima de 1000 mortes por dia (MS, 2022d). Após essas importantes ondas que marcaram a pandemia no Brasil, o país e mundo foi surpreendido com o surgimento de novas variantes que resultaram em novas ondas. No segundo semestre de 2022 o país ainda vive um estado pandêmico de transmissão do SARS-CoV-2 com predomínio da variante Ômicrom.

Os estados brasileiros foram afetados em tempos e intensidades diferentes. Nesse momento, em novembro de (2022), os mais afetados, de acordo com o número total de óbitos são, respectivamente, São Paulo com 175.673 óbitos e Rio de Janeiro com 75.884 óbitos. Se considerarmos o número de mortos por 100 mil habitantes o Rio de Janeiro lidera com uma taxa de 440 óbitos por 100 mil habitantes, seguido do Mato Grosso com 429 e Rondônia com 414. Os estados com as menores taxas de mortalidade por 100 mil habitantes são os estados do Maranhão, com 155 mortes por 100 mil habitantes, seguido da Bahia com 207 (MS, 2022d).

A pandemia segue seu curso no Brasil e a vacina tem mudado a história da doença ao mostrar-se altamente eficaz na redução do risco de infecção e desfechos graves (BADEN et al., 2021; POLACK et al., 2020; SADOFF et al., 2021; TANRIOVER et al., 2021; VOYSEY et al., 2021). Entretanto, mesmo com o avanço da campanha de vacinação no Brasil, há de nos mantermos alertas ao surgimento de variantes que possam provocar novas ondas e prejuízos à saúde pública.

1.3 O vírus SARS-CoV-2 e a doença COVID-19

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus descrito inicialmente em dezembro de 2019 após causar pneumonia desconhecida em pacientes na cidade de Wuhan na China. Até então, apenas o SARS e o MERS eram descritos como os coronavírus capazes de infectar humanos (REN et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020).

A transmissão se dá por meio de gotículas respiratórias, aerossóis ou contato com superfícies e objetos contaminadas, sendo mais provável o contágio quando há contato pessoa-pessoa. Quanto ao período de incubação ele varia de 1 a 14 dias (com média de 5 dias) até que ocorra o desenvolvimento da doença pelo SARS-CoV-2, a COVID-19 (LUO et al., 2020b).

A confirmação laboratorial pode ser realizada por meio: da identificação do material genético do vírus em secreções orais ou respiratórias através da biologia molecular, a *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) - sendo esse método o padrão-ouro para detecção viral; da identificação de imunoglobulinas sanguíneas específicas contra o coronavírus (ELISA, Imunofluorescência direta e indireta, quimiluminescência e imunocromatográficos - conhecidos como testes rápidos) e da identificação de antígenos em secreções respiratórias (testes imunocromatográficos) (SETHURAMAN; JEREMIAH; RYO, 2020).

A sintomatologia e apresentação clínica é diversa, sendo os sintomas mais comuns: fadiga, febre, tosse, coriza, cefaleia, diarreia, dispneia e anosmia (GUAN et al., 2020). A doença pode apresentar-se de forma assintomática, com sintomas leves, moderada ou grave/severa que necessitam de internação hospitalar e assistência intensiva. De maneira geral, dos testados positivos, em torno de 14,2% necessitam de tratamento intensivo (DOCHERTY et al., 2020).

Assim como os vírus SARS-CoV e MERS-CoV, o SARS-CoV-2 em suas formas mais graves podem evoluir para SRAG, condição clínica que requer internação em quase sua totalidade e será descrita e definida posteriormente nesta tese (WU; MCGOOGAN, 2020).

No que tange aos desfechos clínicos e a gravidade da apresentação da COVID-19 no período antes da disponibilidade de vacinas, o *Chinese Center for Disease Control and Prevention* acompanhou 44.415 indivíduos infectados e observou que: 81% apresentaram doença branda, moderada ou pneumonia leve, 14% apresentaram doença severa (dispneia, frequência respiratória maior que 30 incursões por minuto, hipoxemia ou comprometimento pulmonar maior que 50%) e 5% apresentaram doença classificada por eles como crítica (falência respiratória, choque séptico ou disfunção/falência orgânica múltipla). A letalidade geral foi de 2,3% e nenhum caso de óbito foi relatado entre os pacientes classificados nos

grupos de doença branda ou moderada (WU; MCGOOGAN, 2020). Outro estudo realizado nos EUA mostrou que dos pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 14% necessitaram de internação hospitalar, 2% foram admitidos em UTI e 5% morreram (STOKES et al., 2020).

Dada as diversas manifestações clínicas e o amplo espectro de gravidade da COVID-19, é necessária a utilização de definições claras que permitam diferenciar, por exemplo, um caso suspeito de um caso confirmado para COVID-19. Dessa forma, seguiremos com essas definições e conceitos fundamentais na vigilância epidemiológica, além de uma breve introdução às plataformas de notificação utilizadas.

1.4 Vigilância epidemiológica da COVID-19

A Lei nº 8.080/90 define Vigilância Epidemiológica como “um conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos”.

Além disso, a vigilância epidemiológica tem como objetivos identificar caso, definir critérios de notificação, definir o rastreamento laboratorial e monitorar as características epidemiológicas. Assim, torna-se uma ferramenta fundamental para o monitoramento e coordenação de condutas e diretrizes no enfrentamento da pandemia de COVID-19.

Serão destacadas aqui as definições de Síndrome Gripal (SG), SRAG e dos critérios de confirmação de COVID-19, segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica Brasileiro (MS, 2020e). As mesmas definições serão utilizadas ao longo do texto.

- a) SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos;
- b) SRAG: Indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório ou pressão ou dor persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto.

A confirmação dos casos de COVID-19 pode se dar por meio de:

- a) Critério clínico: Caso de SG ou SRAG com anosmia (alteração olfativa) ou ageusia (alteração gustativa). As alterações de olfato e/ou paladar devem ser agudas e sem causa pregressa;
- b) Critério clínico-epidemiológico: Caso de SG ou SRAG que teve contato próximo com caso positivo, nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas;
- c) Critério clínico-imagem: Caso de SG ou SRAG que apresente alterações características de COVID-19 na tomografia computadorizada de tórax (opacidade em vidro fosco ou sinal do halo reverso);
- d) Critério laboratorial: Caso de SG ou SRAG com qualquer um dos testes positivo/detectável (RT-PCR, Imunológico-IgM, IgA, IgG ou pesquisa de antígeno). Os testes imunológicos podem ser pelos métodos imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA) ou imunocromatografia (teste rápido) ou Imunoensaio por Eletroquimioluminescência;
- e) Critério laboratorial em indivíduos assintomáticos: Assintomáticos com teste RT-PCR ou pesquisa de antígeno detectável.

Vale ressaltar, que casos de SG ou SRAG no qual não houve nenhum outro agente etiológico identificável ou quando não foi possível coletar amostra ou que ainda não foi possível confirmar por critério clínico, clínico-epidemiológico, clínico-imagem, deve ser classificado como caso de SG ou SRAG não especificada. Casos de SG e SRAG são descartados para COVID-19 apenas quando há outro agente etiológico específico diagnosticado por método laboratorial (MS, 2020e).

Com relação ao registro dos casos, o sistema de vigilância epidemiológica utiliza plataformas de notificação para os agravos em saúde pública. Um exemplo é o SIVEP-Gripe. Criado no ano 2000 para acompanhar os casos de SG, em especial as causadas pelo vírus influenza. Assim, os casos de SG identificados nas unidades de saúde são notificados no SIVEP-Gripe, após devida coleta de amostra laboratorial para identificação viral. Vale destacar que até o início da pandemia do Sars-Cov-2, casos de SG eram notificados no SIVEP-Gripe se acontecessem nas unidades sentinelas (Unidades básicas de saúde, Unidades de pronto atendimento ou qualquer outra unidade de saúde indicadas pelos gestores locais).

A partir de 2009, após a pandemia do vírus influenza A (H1N1), o Ministério da Saúde (MS) viu a necessidade de acrescentar no SIVEP-Gripe as notificações dos casos de SRAG hospitalizados e mortes por SRAG, independentes de hospitalização com o objetivo de aprimorar o monitoramento dos casos de SRAG no território nacional.

Com a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, esse sistema passou também a receber as notificações dos casos suspeitos ou confirmados como sendo COVID-19. Desse modo, o SIVEP-Gripe passou a receber: todos os casos de SG que acontecem nas unidades sentinelas, de SRAG hospitalizados seja público ou privado, além de todo óbito por SRAG, independente da hospitalização. Vale ressaltar que os casos de SRAG ou óbitos por SRAG devem ser notificados independente de terem ocorrido nas unidades sentinelas.

A notificação desses episódios deve ser realizada por profissionais de instituição de saúde, seja ela pública ou privada, em até 24 horas após a suspeita do caso (SG ou SRAG) ou óbito por COVID-19. Quanto aos exames laboratoriais, realizados em território nacional, há a obrigatoriedade de notificação pelo laboratório realizador, seja público ou privado, na plataforma da Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS) através do link <https://servicos-datusus.saude.gov.br>, em até 24 horas após o resultado do exame. Isso independe do resultado e da técnica utilizada para a realização do exame (MS, 2020a).

Os casos de SG suspeito ou confirmados que acontecerem fora das unidades sentinelas, devem ser notificados no Sistema e-SUS por meio do link de acesso <https://notifica.saude.gov.br/login>. Os casos de SRAG hospitalizados são registrados no SIVEP-Gripe por meio do link <https://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe/>. Desse modo, os casos de SG que ocorrerem nas unidades sentinelas continuam sendo notificados no SIVEP-Gripe, assim como qualquer caso de SRAG hospitalizado e óbito (hospitalizado ou não). As fichas de preenchimento do SIVEP-Gripe contendo as variáveis para a alimentação do sistema e correta notificação estão nos anexos A e B.

Cabe ressaltar que esses sistemas dependem dos profissionais de saúde para a inserção dos dados, da correta identificação dos casos, do correto preenchimento e coleta das informações necessárias à notificação. Sendo assim, a notificação pode estar sujeita a erros na identificação dos casos e preenchimento das informações dos indivíduos no sistema. Deve-se considerar o fato de que, principalmente no início da pandemia alguns sistemas de saúde chegaram próximo ao colapso prejudicando ainda mais a qualidade das informações dos indivíduos notificados.

Os sistemas e-SUS e SIVEP-Gripe são os sistemas mais importantes para a vigilância epidemiológica da COVID-19 em todo território nacional. Desse modo, o e-SUS se consolida como o maior banco de dados de notificação de SG suspeita ou confirmada por COVID-19, ao passo que o SIVEP-gripe se destina principalmente aos casos mais graves da COVID-19 (SG que evoluem para SRAG). Toda informação contida nos sistemas é oficial e pública.

Destaca-se ainda que os sistemas referidos acima, além de dados clínicos dos pacientes hospitalizados, reúnem informações sobre presença de comorbidade, de características sociodemográficas, status vacinal, datas de internação e desfechos, sobre os sintomas, etc.

1.5 Fatores de risco e variáveis sociodemográficas associados à mortalidade hospitalar por COVID-19

Diversas comorbidades e características individuais associados a COVID-19 têm sido descritas como potenciais agravantes da doença, relacionando-se a maior chance de infecção, bem como de evolução para as suas formas mais graves (CDC, 2021; ZHOU et al., 2020). O *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) desde o início da pandemia vem em constante atualização da lista de fatores de risco para o agravamento da COVID-19 à medida em que a literatura científica avança. Em 2022 passou a considerar: câncer, doença renal crônica (DRC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença hepática crônica, síndrome de Down, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial coronariana ou cardiomiopatias, pós transplantados, sobrepeso e obesidade, gravidez, anemia falciforme, tabagismo e diabetes mellitus tipo 2, asma (moderada a grave), doença cerebrovascular, fibrose cística, hipertensão arterial sistêmica (HAS), HIV, doenças neurológicas como a demência, fibrose pulmonar, talassemia e diabetes *mellitus* tipo 1 (CDC, 2022b).

Assim, a prevalência desses fatores de risco nos indivíduos que evoluem para as formas graves da doença (necessidade de UTI, VM ou óbito) tendem a ser maiores quando comparadas às prevalências da população em geral ou na população que evolui com as formas leves da COVID-19. Uma meta-análise que avaliou 34 estudos, estimou que no grupo dos indivíduos que evoluíram para as formas graves ou óbito por COVID-19, 42% eram obesos, 40% tinham HAS, 13% Doença cardiovascular (DCV), 8% com doenças do trato respiratório, 6% doença cerebrovascular, 4% com câncer e 3% com DRC, enquanto que a chance de evoluir para as formas graves ou óbito quando comparado com o grupo de casos leves a moderados foram maiores: OR 3,6 nos pacientes com DPOC, 3,2 para HAS, 3,1 DCV, 3,0 para doença renal e 2,6 para DM (ZHOU et al., 2020).

Outros estudos apresentam resultados que caminham na mesma direção dos achados de Zhou e colaboradores (2020), confirmando as frequentes divulgações feitas pelo CDC quanto aos fatores de risco para a COVID-19 (JAKOB et al., 2021; LI et al., 2020; MESAS et

al., 2020; ZHOU et al., 2020). Uma coorte que acompanhou 2.155 pacientes europeus e que avaliou a prevalência de comorbidades no momento do diagnóstico da COVID-19 (ou seja, no primeiro dia em que o resultado do RT-PCR veio positivo) mostrou que nos indivíduos que já necessitavam de suporte de oxigênio ou de VM no momento do diagnóstico, a prevalência de DCV foi de 66,6%, obesidade de 29,6%, doença neurológica de 25,4% e DM 2 de 24,2%. Nesse estudo, as análises por meio de regressão logística ajustadas por sexo, idade, DCV, DM e doença pulmonar mostraram que os homens apresentavam risco 1,2 vezes maior (IC 95% = 1,01-1,50) de terem a forma grave, quando comparado às mulheres. Além disso, nesse modelo, as chances de os indivíduos evoluírem para a forma grave da doença foi de 1,37 (IC 95% = 1,09-1,72) para os que viviam com DCV, 1,33 (IC 95% = 1,04-1,69) para os com DM e de 1,27 (IC 95% = 0,98-1,64) para os com doença pulmonar (JAKOB et al., 2021).

Importante notar que independente do desfecho avaliado (hospitalização, ida para a VM ou morte) estudos apoiam, que a HAS, DCV, DM, DRC e obesidade, por exemplo tende a estar associadas a esses piores desfechos.

Além das comorbidades, variáveis sociodemográficas também se relacionam com a gravidade e mortalidade da COVID-19, são exemplos a idade, sexo, raça/cor e escolaridade.

Com relação a idade e sexo, estudos têm mostrados que os indivíduos do sexo masculino e mais velhos apresentam maiores riscos de testarem positivos para SARS-CoV-2 (LUO et al., 2020b), além de apresentarem maiores chances de evoluírem para hospitalização, VM ou óbito (IOANNOU et al., 2020; JAKOB et al., 2021).

Uma coorte chinesa que avaliou 1.663 hospitalizados demonstrou que a idade e o sexo atuavam como fatores independentes para a mortalidade por COVID-19, sendo que a chance de morrer entre os homens era quase duas vezes maior que as mulheres (OR=1,97; IC 95% = 1,29-2,99) e os idosos com idade ≥ 65 anos com chance 2,8 vezes maior de morrer quando comparado com o grupo de indivíduos com idade < 65 anos (2,80; IC 95% = 2,05-3,82) (YU et al., 2020). Corroborando com os resultados acima, uma meta-análise que contou com uma amostra total de 602.234 indivíduos, também evidenciou maiores chances de desfechos negativos (internação, VM ou óbito) nos indivíduos do sexo masculino OR = 1,71 (IC 95% 1,39-2,09) e OR = 13,2 (IC 95% 7,7-22,5) quando comparou os indivíduos com idade ≥ 70 anos com os de idade < 70 anos (FIGLIOZZI et al., 2020).

À luz das evidências atuais não há dúvidas da influência do sexo e da idade na morte por COVID-19, tendo essas variáveis sempre presentes nos ajustes dos modelos. Com relação à idade, por exemplo, o aumento de um ano já contribui para o aumento do risco de morrer por COVID-19 (CUMMINGS et al., 2020).

Em relação à raça/cor alguns estudos apontam para maior risco de infecção e hospitalização entre os negros e hispânicos (VAHIDY et al., 2020). Entretanto, no que tange à mortalidade por COVID-19 os resultados ainda são conflitantes. Após ajustes por variáveis sociodemográficas, o risco tende a desaparecer (DE SOUZA et al., 2020; PRICE-HAYWOOD et al., 2020).

Um estudo observacional com amostra de 20.228 indivíduos evidenciou que a chance de testar positivo para por SARS-CoV-2 foi duas vezes maior no grupo dos negros não hispânicos (OR = 2,23; IC 95% = 1,90-2,60) e no grupo dos hispânicos um OR de 1,95 (IC 95% = 1,72-2.20), tendo como grupo de comparação os brancos não hispânicos (VAHIDY et al., 2020).

Considerando como desfecho o óbito, um estudo seccional conduzido nos EUA, que reuniu dados de 88 hospitais, totalizando amostra de 7.868 indivíduos, demonstrou que apesar de os pacientes negros e hispânicos apresentarem as maiores prevalências de comorbidades como HAS e obesidade quando comparados aos brancos não hispânicos e asiáticos, a chance de morte hospitalar não foi diferente entre as raças, após ajuste por variáveis sociodemográficas (RODRIGUEZ et al., 2020).

Uma Coorte em Luisiana (EUA) que acompanhou 3.626 pacientes e tinha como objetivo comparar os grupos brancos não hispânicos e negros quanto aos desfechos hospitalização e mortalidade hospitalar por COVID-19, corroborou com os achados de Rodriguez e colaboradores (2020). Apesar da prevalência de comorbidades ter sido maior entre os indivíduos negros, a chance de morrer foi semelhante entre os grupos (OR = 0,89; IC 95% = 0,68-1,17). Cabe ressaltar, que apenas para o desfecho hospitalização, ele foi maior nos negros não hispânicos quando comparados com os brancos não hispânicos (OR = 1,96; IC 95% = 1,62-2,37) (PRICE-HAYWOOD et al., 2020).

Além dos estudos acima, um estudo ecológico conduzido na Europa mostrou associação negativa entre brancos e a taxa de mortalidade por COVID-19 na população europeia (BRAY; GIBSON; WHITE, 2020).

No Brasil, Peres et al. (2021) conduziram um estudo seccional com análise dos dados do SIVEP-Gripe. As taxas de mortalidade hospitalar por COVID-19 foram próximas entre as raças/cor (43% nos indígenas, 42% nos negros/pardos, 39% nos asiáticos e 37% nos brancos). No modelo de regressão logística ajustado por idade, sexo, região de internação, escolaridade e comorbidades, a chance de morte hospitalar foi maior no grupo dos negros/pardos quando comparados com os brancos (OR = 1,15 IC 95% 1,09-1,22). Não houve diferença

estatisticamente significativa quando comparados os indígenas ou asiáticos com os brancos (PERES et al., 2021).

Além de todos os fatores de riscos e sociodemográficos descritos, a mortalidade por COVID-19 também sofre influência da posição socioeconômica do indivíduo (DREFAHL et al., 2020). Vale ressaltar que o nível socioeconômico se relaciona com estado de saúde do indivíduo, como por exemplo influenciando nas prevalências de obesidade e DCV. Quanto maior o nível socioeconômico, menor tende ser a prevalência dessas doenças crônicas, por exemplo (JANKOVI et al., 2014; OECD, 2019). No Brasil, um estudo seccional analisou dados do SIVEP-Gripe e mostrou relação negativa entre escolaridade e mortalidade hospitalar por COVID-19. Os analfabetos apresentaram OR = 1,8 (IC 95% 1,6-1,9) e os com ensino fundamental um OR = 1,5 (IC 95% 1,4-1,7) quando comparados aos indivíduos com nível superior ou mais. Essas análises se deram por meio de regressão logística, ajustadas por idade, sexo, raça, escolaridade, comorbidades (DCV, DM, doença renal, doença neurológica, doença hematológica, doença hepática, doença respiratória crônica, obesidade e imunossupressão) e região do país na qual ocorreu o atendimento (PERES et al., 2021).

1.6 Obesidade e COVID-19

A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial, sendo atualmente um dos maiores problemas em saúde pública (POPKIN; ADAIR; NG, 2012; SPECCHIA et al., 2015) e estando também relacionada à mortalidade por COVID-19 (HENDREN et al., 2021). Segundo a OMS para os indivíduos adultos o diagnóstico de obesidade tem como base o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) obtido pela razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros). Define-se obesidade quando o $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 1995).

Estima-se que em 2016, 650 milhões de indivíduos adultos (≥ 18 anos) eram obesos no mundo. A prevalência geral de obesidade estimada foi de 13%, sendo as mulheres mais afetadas do que os homens com prevalências de, respectivamente, 15% e 11% (WHO, 2021a). Além disso, 8,4% de todo orçamento em saúde é destinado ao tratamento das doenças relacionadas à obesidade como DM, cânceres e DCV (OECD, 2019). Uma projeção para os EUA, por exemplo, são de que em 2030 a prevalência de obesidade no país esteja próxima a 50% (WARD et al., 2019).

A prevalência de obesidade tende a aumentar com a idade em ambos os sexos. Em geral, os grupos de maior idade tendem a apresentar as maiores prevalências de obesidade (HAJIZADEH; KAREN CAMPBELL; SARMA, 2014; NG et al., 2014).

Nos EUA a prevalência de obesidade no grupo de 20 a 39 anos foi de 32,3%, enquanto nos mais velhos com idade entre 40-59 anos foi de 40,2% no ano de 2014 (OGDEN et al., 2015). Em relação ao sexo, as mulheres tendem às maiores prevalências de obesidade no mundo (2016): 15% nas mulheres e 11% nos homens (FLEGAL et al., 2016).

No Brasil dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), inquérito telefônico realizado nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal no ano de 2019, apresentaram prevalência geral de obesidade de 20,3% para indivíduos adultos (≥ 18 anos), estando os indivíduos mais jovens (idade < 34 anos) com as menores prevalências de obesidade. Dessa forma, os grupos mais afetados foram os com idades entre 45 e 54 anos e 55 e 65 anos com prevalências de, respectivamente, 25,4% e 24,3%. Em todos os grupos de idades as diferenças nas prevalências de obesidade entre os sexos foram semelhantes (MS, 2020b). Entretanto, estudo seccional que avaliou dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 mostrou que a prevalência de obesidade no Brasil era maior nos indivíduos mais velhos e nas mulheres (GOMES et al., 2019).

A obesidade foi incluída pelo CDC em sua lista de fatores de risco para complicação por COVID-19. Vale destacar, que no início da pandemia a obesidade não compunha essa lista, entretanto evidências mais recentes posicionam a obesidade como uma das comorbidades mais importantes no risco de morte por COVID-19 (CDC, 2021).

Esse aumento de risco de complicação atribuído à obesidade pode, em parte, ser explicado pela alta prevalência de outras doenças crônicas associadas à obesidade como HAS, DM e doença hepática gordurosa (STEFAN et al., 2020). Além disso, sabe-se que indivíduos obesos tendem a ser mais propensos a infecções graves devido a fragilidade em seu sistema imunológico, apresentam maiores dificuldades respiratórias devido à compressão torácica exercida pelo abdome, apresentam menor força dos músculos da caixa torácica, produzem mais fatores sanguíneos inflamatórios (como interleucina 6 e fator de necrose tumoral), expressam mais receptores ACE2 (receptores ligados à entrada do SARS-CoV-2 na célula), dentre outros (DRUCKER, 2021).

Outro ponto a ser destacado é que a obesidade pode estar associada a comportamentos não saudáveis como sedentarismo, tabagismo e o consumo de álcool, por exemplo. Nesse sentido, (HAMER et al., 2020) conduziram uma coorte com 387.109 indivíduos como o objetivo de investigar a associação entre estilo de vida (atividade física, tabagismo, consumo

de álcool e sobrepeso/obesidade) no risco de morte por COVID-19. Como resultados destacam que 51% da população hospitalizada apresentava ao menos um dos fatores. Além disso, no modelo ajustado por sexo e idade, os obesos apresentavam OR para morte de 2,3 (IC 95% = 1,9-2,8) e os com sobrepeso OR de 1,4 (IC 95% = 1,2-1,7) quando comparados aos indivíduos com peso normal. Já no modelo ajustado por sexo, idade, escolaridade, raça, HAS e DCV, o risco de morte nos indivíduos com sobrepeso foi de 1,3 (IC 95% = 1,1-1,6) e com obesidade de 2,0 (IC 95% = 1,6- 2,4). Nota-se ainda que, além da obesidade, o aumento do IMC acima da faixa de normalidade ($\geq 25\text{kg/m}^2$) já representa aumento de risco para morte por COVID-19 (HAMER et al., 2020).

A obesidade influencia na dinâmica na COVID-19 não só por um aumento da mortalidade, mas também levando ao aumento no risco de internação, ida para UTI e necessidade de VM (FÖLDI et al., 2020; POPKIN et al., 2020). Em uma meta-análise que incluiu 75 estudos com amostra de 399.461 indivíduos dos continentes Asiático, Europeu e Americano (Norte e Sul) mostrou que os indivíduos obesos apresentavam 46% maior risco de testarem positivo para COVID-19, 113% maior risco de serem hospitalizados, 74% maior risco de irem para UTI e 48% maior chance de morrerem por COVID-19 (POPKIN et al., 2020).

Huang et al. (2020) realizaram uma meta-análise com a inclusão de 30 estudos e um total de 45.650 pessoas, mostrou que os obesos quando comparados com os não obesos apresentavam OR de 2,3 (IC 95%=1,4-4,0) para hospitalização, OR de 2,3 (IC 95%=1,4-3,9) para admissão em UTI, OR de 2,6 (IC 95%=1,3-5,2) para necessidade de VM e OR de 1,5 (IC 95%=1,2-1,85) para morte (HUANG et al., 2020a). Meta-análise publicada em 2022 que reuniu dados de 167 estudos com amostra de mais de 3 milhões de indivíduos corrobora com os achados acima. Nela, o risco de o obeso evoluir para a forma grave da doença (SRAG) foi de 1,5 (IC 95% = 1,41-1,63) e o risco de morte nos obesos foi de 1,09 (IC 95% = 1,02-1,16) (SINGH et al., 2022).

Coorte brasileira também publicada em 2022 que avaliou dados de 32 UTIs privadas, incluindo 8.183 indivíduos evidenciou que os obesos apresentavam 27% maior risco de morte quando comparados com os de peso normal/sobrepeso. Além disso, o tempo de internação nos pacientes com obesidade severa ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) e idade < 60 anos foi 35% maior que os de peso normal/sobrepeso. Para os indivíduos com idade ≥ 60 anos e com obesidade leve a moderada ($\text{IMC} 30 \text{ a } 40 \text{ kg/m}^2$) o tempo de internação foi 10% maior quando comparado com os de peso normal/sobrepeso (PARAVIDINO et al., 2022).

Fica claro, portanto, que a obesidade é um importante fator de risco para desfechos negativos relacionados a COVID-19. Atuando no aumento do risco de infecção, necessidade de internação hospitalar, admissão em UTI, necessidade de VM e morte. Entretanto, é de suma importância considerar a variável idade nessa relação por ela poder atuar como modificadora de efeito, ou seja, a variável idade modificaria o efeito da relação entre a obesidade e a morte por COVID-19.

Nesse sentido, indivíduos obesos mais velhos estariam sujeitos a um menor risco de morte por COVID-19 quando comparados aos obesos mais jovens, o chamado efeito paradoxal. Efeito no qual a obesidade tida como fator de risco para aumento da mortalidade em algumas doenças infecciosas e crônica estaria conferindo algum grau de proteção aos indivíduos mais velhos (PES et al., 2019). Alguns fatores tentam explicar tal fenômeno: a) pela obesidade por ser considerada um clássico fator de risco para doenças crônicas isso induziria a uma internação ou intervenção terapêutica mais precoce por parte das equipes de saúde, especialmente se o obeso for mais velho (PELOSI; GREGORETTI, 2010); b) pacientes obesos parecem tolerar melhor a intensa restrição calórico proteica que ocorre nas fases iniciais das doenças graves (RICARDO J. JOSÉ; ARI MANUEL, 2020); c) o estado inflamatório crônico vivido pelos obesos criaria um efeito protetor a um evento inflamatório ainda mais agressivo como a VM ou sepse (FERNANDEZ-BUSTAMANTE; REPINE, 2013).

Dessa maneira, a estratificação por idade quando se deseja medir o risco de morte por COVID-19 é necessária, pois esse efeito pode ser diferente entre as categorias de idade. Como exemplo podemos citar uma meta-análise que analisou dados de 51.225 indivíduos e que não observou efeito da obesidade na chance de morte por COVID-19 (OR = 1,1 IC 95% = 0,8-1,2) quando avaliou todos os indivíduos não estratificados por idade. Importante notar que a análise conjunta não estratificada por idade pode ser que esteja atuando diminuindo a força de associação entre obesidade e mortalidade por COVID-19. Esse fato pode também ter ocorrido em outros estudos que não levaram em conta a estratificação por idade (ZHOU et al., 2020). Mesas et al. (2020) também não encontraram diferença estatisticamente significativa no risco da obesidade na morte por COVID-19, mesmo após estratificação pela idade (OR = 1,6 IC 95% = 0,9-2,8 para os <60 anos e OR = 0,9 IC 95% = 0,67-1,2 para os com idade \geq 60 anos). Entretanto, o efeito da idade foi visto quando o autor estudou o IMC como variável contínua, mostrando que quanto maior a idade menor era a influência do aumento do IMC na morte hospitalar por COVID-19 (MESAS et al., 2020).

Alguns outros artigos exploraram a relação da idade na morte hospitalar pela COVID-19 e corroboram com o fato de que exista interação entre a variável idade e obesidade na morte por COVID-19. Primeiro, uma coorte Inglesa que acompanhou mais de 6,9 milhões de indivíduos até 2021 mostrou que os obesos com idade < 40 anos era o grupo com maior risco para admissão em UTI e morte e que esse risco decrescia com o aumento da idade até se tornar não estatisticamente significativo para os indivíduos com idade > 80 anos (GAO et al., 2021); segundo, um estudo conduzido por Hendren et al. (2021) que encontrou interação estatisticamente significativa entre as variáveis idade e obesidade, nesse estudo o risco de morte foi maior nos obesos com idade < 50 anos, intermediário nos com idade entre 51 e 70 anos e não significativo nos indivíduos > 70 anos (HENDREN et al., 2021); terceiro, uma coorte espanhola que acompanhou mais de 2 milhões de pacientes mostrou que o maior risco de morte foi encontrado nos obesos de 18 a 59 anos e que nos com idade > 80 anos esse risco era não significativo (RECALDE et al., 2020).

Diante do exposto, nota-se que a relação entre a idade, obesidade e mortalidade por COVID-19 ainda merece ser mais bem explorada e esse tópico ainda não parece totalmente esclarecido, assim como não se sabe em qual idade a obesidade deixaria de acrescentar risco a esses indivíduos. Outro ponto é o de que quase a totalidade dos estudos foram realizados em países desenvolvidos e não se sabe, por exemplo, qual o peso da obesidade na mortalidade por COVID-19 num país como o Brasil.

Após discorrer sobre obesidade e COVID-19, faz sentido compreender o quanto a vacina influencia nessa relação e o quanto ela é capaz de proteger os indivíduos obesos. Isso será mais bem abordado na seção seguinte: vacina, obesidade e COVID-19.

1.7 Vacina, obesidade e COVID-19

A vacina tem mudado a história natural da COVID-19. Desde os primeiros ensaios clínicos elas têm mostrado elevada eficácia na proteção contra infecção, internação hospitalar e óbito (CDC, 2022a). A campanha vacinal no Brasil foi iniciada em 18 de janeiro de 2021 após a autorização para uso emergencial das vacinas Sinovac/Butantan e ChAdOx1 nCoV-19 da AstraZeneca/Fiocruz. Naquele momento priorizou-se os profissionais de saúde e idosos (MS, 2022a).

O Programa Nacional de Imunização (PNI) tem considerado, atualmente, como grupos sujeitos a maiores riscos de desfechos negativos os indivíduos com: DRC, DCV e cerebrovasculares, DM, hipertensão arterial grave, pneumopatias crônicas graves, anemia falciforme, câncer, obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), síndrome de Down, além de idade superior a 60 anos e indivíduos imunocomprometidos. Entretanto, apesar da orientação federal, a escolha de grupos prioritários para definir ordem de vacinação pode ser diferente entre Estados e Municípios (MS, 2022a). Hoje o país já conta com 91,5% de sua população elegível vacinada com uma dose e 85,8% com esquema completo de duas doses (MS, 2022c).

Integram o PNI no Brasil: a Coronavac (Sinopharm) - vacina de vírus inativado, a vacina mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) - vacina de RNA mensageiro recombinante, a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) - de vetor viral/adenovírus e a vacina Ad26.COV2.S (Janssen)- mecanismo semelhante ao da ChAdOx1 nCoV-19 (MS, 2022a).

A CoronaVac, na fase 3 do ensaio clínico sobre eficácia, apresentou taxa de soro conversão maior que 92% para os que tomaram duas doses da vacina, prevenção contra infecção de 83,5% (prevenção para testar positivo para RT-PCR) e 100% de eficácia para hospitalização (6 internados do grupo placebo vs nenhum do grupo intervenção). Nenhuma morte foi relatada no estudo (TANRIOVER et al., 2021). Outros estudos de eficácia foram realizados no Brasil, Turquia e Indonésia e ela variou de 51 a 84% para casos sintomáticos e foi de aproximadamente 100% em todos os estudos para COVID-19 grave (SRAG ou óbito) (WHO, 2022a). Estudo de efetividade na população Chilena mostrou 67% de proteção para casos sintomáticos, 85% para hospitalização, 89% para admissão em UTI e 86% para morte (JARA et al., 2021).

Para a vacina AstraZeneca a eficácia para casos sintomáticos foi de 74% para a população de todas as idades e de 83,5% para a população com idade ≥ 65 anos (Fase 3 do ensaio clínico conduzido no Chile, Peru e EUA). Não houve nenhum caso grave no grupo controle vs 8 casos no grupo placebo (FALSEY et al., 2021). Recentes estudos de efetividade contra a variante Delta (B.1.617.2) mostram: i) proteção contra hospitalização de 71% após uma dose e 92% após duas doses (LOPEZ BERNAL et al., 2021) ii) proteção para hospitalização de 80% após duas doses e dados inconsistentes sobre o grau da proteção após 20 semanas da última dose (ANDREWS et al., 2022a).

Para a vacina Pfizer, ensaio clínico de fase 3 e seguimento de 6 meses mostrou eficácia para casos sintomáticos de 91,3% e para casos graves de 96,7% (POLACK et al., 2020). Estudo de efetividade mostrou efetividade de 62% de proteção contra doença grave (SRAG e morte) e a dose de reforço aumentou essa a proteção para 74% (MAGEN et al., 2022).

Para a vacina da Janssen, fase 3 do ensaio clínico que avaliou uma dose da vacina mostrou eficácia de 67% para COVID-19 moderada a grave (SADOFF et al., 2021). Análises futuras deste mesmo ensaio clínico mostrou que a aplicação de segunda dose após 2 meses da primeira aumentava a proteção para 75% contra casos moderados a grave e ela chegava a 100% para doença grave ou óbito (0 casos no grupo intervenção vs 8 casos no grupo controle) (BIOTECH, 2021). A OMS passou a recomendar esquema de duas doses para vacina da Janssen (WHO, 2022b).

Para todas as vacinas, doses de reforço mostraram-se efetivas na redução de doença grave e mortes, mesmo quando a terceira dose era feita de maneira heteróloga, ou seja, com uma vacina de plataforma diferente da anterior (TAN et al., 2021).

Fica evidente que todas as vacinas utilizadas no Brasil apresentam alta eficácia e efetividade contra a COVID-19. Entretanto, esses estudos em sua maioria, limitam-se a estudar esses efeitos na população em geral sem levar em conta as possíveis diferenças existentes na magnitude de proteção vacinal nos diferentes grupos de comorbidades, incluindo a obesidade. Ensaio clínicos iniciais, incluíram em suas populações de estudo indivíduos com obesidade, mas em número insuficiente para conseguir captar a diferença de proteção entre os obesos e não obesos.

Como exemplo, podemos citar resultados da fase 3 do estudo de eficácia da CoronaVac realizado no Brasil. Houve a inclusão de 9.823 indivíduos e demonstrou uma eficácia para a população geral contra infecção sintomática de 50,7% (IC 95% = 35,9-62,0), enquanto para os obesos essa proteção foi de 74,9 (IC 95% = 53,7-86,4). Para se chegar à eficácia de 74,9% foi feita a análise do grupo de obesos do estudo que representavam 11% da amostra total (2211 obesos - grupo intervenção: 1099 com 13 casos positivos e grupo placebo: 1112 participantes com 50 casos positivos) (WHO, 2021b). Outros ensaios clínicos de fase 3 não permitiram estratificação por comorbidades devido a menor número total de participantes obesos.

No primeiro ensaio clínico da vacina da Janssen a prevalência de obesidade foi de 28,7%, a proteção da vacina contra infecção sintomática foi semelhante nos obesos (65,9% IC 95% = 47,8-78,3) e na população geral (66,1% IC 95% = 55,0-74,8) 28 dias após uma dose da vacina (BIOTECH, 2021). Pfizer e AstraZeneca não estratificaram suas análises de eficácia por obesidade, mas relatam que a eficácia vacinal para infecções sintomáticas e casos graves foram semelhantes nos indivíduos sem e com comorbidades (WHO, 2022c). Importante notar que esses estudos incluíram pequeno grupo de indivíduos obesos fato que não permitiu sua análise em separado de outras comorbidades. Outro ponto importante a ser citado foi o tempo

de seguimento que, de maneira geral, foi menor que 6 meses para todos os ensaios clínicos iniciais de eficácia vacinal.

São escassos também estudos de efetividade que realizaram análise específicas para os indivíduos obesos. Em 2022 houve a publicação de uma coorte inglesa que acompanhou 9 milhões de indivíduos comparou a eficácia vacinal nos obesos e indivíduos de peso normal, além de comparar o efeito do número de doses. Esse estudo mostrou que a vacina foi capaz de proteger os indivíduos com sobrepeso e obesidade e que essa proteção teve a mesma magnitude da encontrada nos indivíduos de peso normal. Na coorte dos vacinados houve uma associação linear entre o IMC e o risco de hospitalização e morte por COVID-19 dentre os que tomaram uma dose e uma curva em formato de “J” para essas associações dentre os que tomaram duas doses. Entretanto, na coorte dos vacinados, o risco de hospitalização e morte nos obesos foi maior que os indivíduos de peso normal (PIERNAS et al., 2022). Um ponto importante é que esse estudo não estratifica as análises por idade, dessa forma não consegue mensurar possíveis diferenças na magnitude vacinal que possam ocorrer entre as diferentes idades, especialmente nos indivíduos obesos dado a uma possível modificação de efeito da idade na mortalidade por COVID-19.

A investigação de possíveis diferenças na magnitude vacinal entre os obesos e não obesos são importantes pois podem ajudar a guiar futuras estratégias de vacinação. Em paralelo, é plausível a hipótese de que essa proteção vacinal possa variar com o IMC, pois isso foi visto para a vacina sazonal influenza para a qual os obesos apresentam uma menor taxa de soro conversão e, uma menor resposta imunológica quando comparados aos indivíduos de peso normal (NEIDICH et al., 2017; PAICH et al., 2013; SHERIDAN et al., 2012).

Dessa maneira, nossa hipótese é a de que haja diferença na magnitude de proteção vacinal entre os indivíduos obesos e não obesos e que isso possa se dar de maneira diferente entre as idades. Levando em conta a notória diferença evidenciada por estudos sobre a proteção conferida pela vacina da influenza nos obesos, acreditamos que os obesos possam apresentar menor proteção vacinal e necessitar, assim, de um maior número de doses de reforço quando comparado aos não obesos. Adicionalmente, é importante explorar essas possíveis diferenças a nível de número de doses tomadas. Os resultados desta tese podem contribuir para uma estratégia vacinal mais assertiva.

2 JUSTIFICATIVA

O Brasil apresenta elevada prevalência de obesidade e apesar da obesidade ser um fator de risco para morte por COVID-19, um dos pontos ainda controversos na literatura é sobre a interação existente entre as variáveis idade e obesidade na mortalidade hospitalar por COVID-19. Alguns estudos mostram que os grupos de idades mais jovens (em especial os com idade <50 anos) sofrem mais efeito da obesidade na morte por COVID-19 quando comparados aos mais velhos. Outros, apontam para a obesidade como protetora na morte por COVID-19 nos indivíduos ainda mais velhos. Entretanto, há divergência na literatura em qual idade a obesidade deixa de ser uma variável que acrescenta risco para morte por COVID-19.

Nos artigos pesquisados, é notória a diferença de magnitude dos efeitos da obesidade na morte hospitalar por COVID-19. Tal fato pode ser devido às diferentes populações estudadas assim como os diferentes métodos e variáveis utilizadas para os ajustes dos modelos. Nesse sentido, esse estudo tem a somar trazendo análise de dados de um país tão diverso e com alta prevalência de obesidade.

Além disso, a vacina tem mudado a história da doença, mostrando-se altamente eficaz na redução do risco de infecção e morte por COVID-19. Um ponto ainda a esclarecer é se há diferença na magnitude de proteção vacinal entre o indivíduo de peso normal e o obeso. Atualmente, poucos estudos exploram esse ponto. Ensaios clínicos iniciais apontam para uma eficácia semelhante, entretanto são estudos pequenos e com curto período de acompanhamento. E estudos maiores e recentes são escassos. Nossa hipótese é de que a vacina seja menos eficaz nos indivíduos obesos, e é fundamentada por estudos que mostram menor eficácia da vacina sazonal influenza no obeso. Dessa forma, entendemos que este estudo que analisa dados de quase 2,5 milhões de indivíduos possa trazer luz a esse tema.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito da obesidade no risco de morte hospitalar por COVID-19, bem como estimar o efeito do status vacinal no obeso e não obeso no risco de morte, admissão em terapia intensiva e necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados por SRAG/ COVID-19 no Brasil.

3.2 Específicos:

1-) Avaliar o efeito da obesidade no risco de morte por COVID-19, bem como se a idade modifica o efeito da obesidade no risco de morte por COVID-19 em pacientes hospitalizados. Adicionalmente, avaliar a diferença no risco de morte no obeso de acordo com o status vacinal, comparando os não vacinados com os que receberam ao menos uma dose da vacina contra SARS-CoV-2.

2-) Avaliar o efeito do número de doses (uma, duas ou três) de vacina contra SARS-CoV-2 nos desfechos morte hospitalar, admissão em UTI e necessidade de VM no paciente obeso e não obeso hospitalizado por SRAG/COVID-19. Adicionalmente, analisar o tempo de internação nos obesos e não obesos e avaliar o impacto do status vacinal (número de doses) no tempo de internação dos indivíduos obesos hospitalizados por SRAG/COVID-19.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e fonte de dados

Trata-se de um estudo observacional, uma coorte aberta. As bases de dados utilizadas foram a base do SIVEP-Gripe e do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

4.1.1 SIVEP-gripe

O SIVEP-Gripe faz parte da Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde do MS. Ele é alimentado por profissionais de saúde que de maneira compulsória devem notificar em até 24 horas todos os casos de: SG que chegam nas unidades sentinelas de vigilância das síndromes respiratórias, todos os casos de SRAG hospitalizados e todos os óbitos por SRAG independente de hospitalização.

Os dados são disponibilizados no Portal Brasileiro de Dados Abertos, desenvolvido pelo Ministério de Planejamento, Desenvolvimento e Gestão do Governo Federal. Os dados são de acesso livre pelo link <https://dados.gov.br/dataset>.

O banco original conta com 176 variáveis, dentre elas consta a identificação do paciente (excluídos na versão pública disponibilizada), datas de ocorrência dos eventos (primeiros sintomas, internação e óbito, por exemplo), variáveis sociodemográficas como sexo, idade, raça/cor, escolaridade, município e a Unidade Federativa da internação, variáveis relativas aos primeiros sintomas como a presença de febre, dor de garganta, dispneia, além de comorbidades relatadas pelos pacientes ou familiares no momento da internação, tais como: diabetes, obesidade, DCV, doença renal, dentre outros. Além disso, conta também com informações sobre os testes laboratoriais realizados para a identificação da etiologia causadora da SRAG e o histórico vacinal do indivíduo.

4.1.2 CNES

O CNES é o cadastro oficial de todos os estabelecimentos de saúde do país, independente da natureza jurídica (público ou privado). Cada estabelecimento de saúde informa à base de dados do CNES o número de leitos, quantidade de profissionais de saúde nas unidades, etc. A base é de acesso livre, e encontra-se disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0204>. Foram obtidos dados sobre o vínculo de cada estabelecimento de saúde do país, ou seja, se o estabelecimento possuía vínculo ou não com o Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de identificar se a internação do indivíduo ocorreu em um hospital que atende clientela SUS ou não.

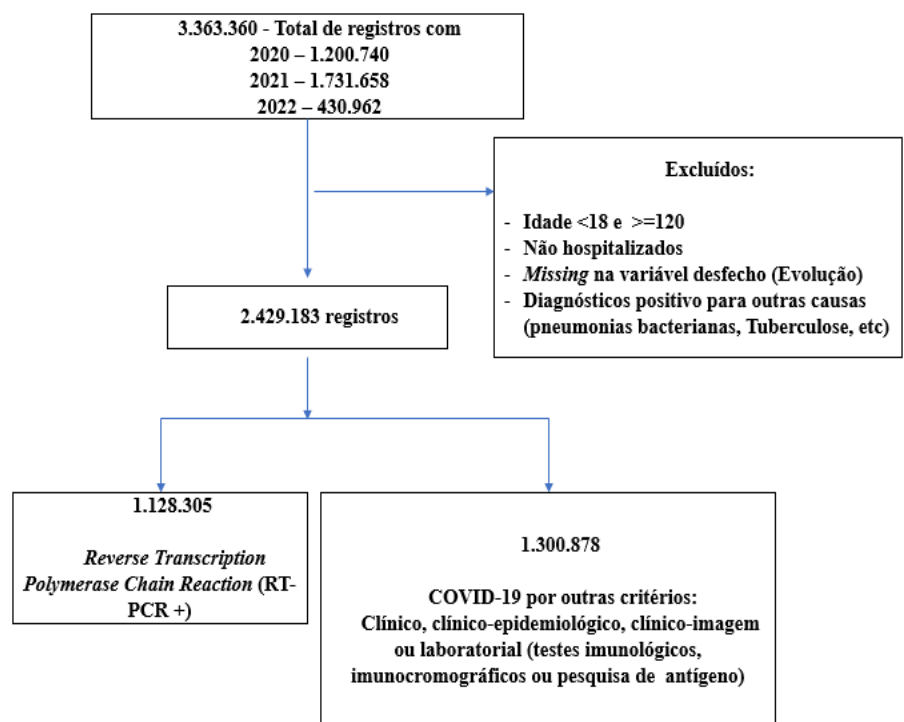
A união dos dois bancos de dados foi possível por meio da variável de chaveamento “número do CNES da unidade de internação” referente ao número do cadastro do estabelecimento de saúde no qual o indivíduo foi internado. Desse modo, uma nova variável dicotômica sim/não foi criada identificando se o paciente havia sido hospitalizado em um estabelecimento com convênio SUS ou não.

4.2 Seleção da população alvo

A Figura 1 apresenta, de maneira resumida, o processo de seleção da população alvo. Os números apresentados na Figura 1, referem-se aos bancos acessados em 05 de setembro de 2022. Num primeiro momento, uniu-se os bancos dos anos de 2020, 2021 e 2022, resultando em um banco único com 3.363.360 indivíduos. Foram excluídos: indivíduos com idades menores que 18 anos e maiores ou iguais a 120 anos (esses por serem considerados erros de digitação), os não hospitalizados, ou seja, os casos de SRAG que não necessitaram de internação hospitalar e os indivíduos que não possuíam registro na variável evolução (*missing* na variável desfecho óbito), resultando em 2.458.860 indivíduos. Por fim, também foram excluídos os indivíduos que apresentavam confirmação laboratorial para qualquer outra doença causadora de SRAG que não fosse COVID-19 como influenza, pneumonia bacteriana, pneumonia causada por fungos ou tuberculose. A população final, assim, foi composta por 2.429.183 indivíduos. Desses, 1.128.305 apresentaram teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e 1.300.878 tiveram o diagnóstico de COVID-19 realizado por outros critérios como

descritos no manual de vigilância epidemiológica (MS, 2021a). As outras formas contemplavam o critério clínico, clínico-epidemiológico, clínico-imagem ou laboratorial (testes imunológicos, imunocromatográficos ou antígeno). Por fim, a população de estudo foi composta por todos os casos de indivíduos hospitalizados com SRAG confirmado para COVID-19.

Figura 1 – Fluxograma de seleção da população alvo



Fonte: O autor, 2022

4.3 Variáveis do estudo

Do banco de dados CNES foram selecionadas duas variáveis: o código CNES e o tipo de assistência à saúde (público/SUS ou privado).

Do banco SIVEP-Grive foram selecionadas as seguintes variáveis:

Sexo: variável dicotômica com as categorias masculino e feminino;

Idade: variável numérica contínua. A partir dessa, foram construídas duas novas variáveis categóricas, uma com 7 categorias: 18 a 40 anos, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70, 71 a 80, 81 a 90 e maior que 90 anos e outra com 5 categorias: 18 a 40 anos, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70, maior que 70 anos.

Escolaridade: variável com 5 categorias: Sem escolaridade/Analfabeto, fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série), fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série), médio (1º ao 3º ano) e superior.

Raça/cor: variável com 5 categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena. É importante ressaltar que segundo o dicionário da base de dados, na categoria Parda foram registrados os pacientes que se declararam mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça. Essa variável corresponde ao declarado pelo paciente ou familiares.

Evolução do caso: variável com 3 categorias: cura, óbito e óbito por outras causas. Importante destacar que muitos ignorados correspondem aos casos ainda em tratamento ou que estão internados, estando o caso ainda não concluído. Como descrito acima, apenas os indivíduos com a variável preenchida com cura ou óbito foram mantidos.

Internação em UTI: variável dicotômica sim e não. Indicando admissão ou não na UTI.

Uso de suporte ventilatório: variável com 3 categorias: invasivo (ventilação mecânica), não invasivo (qualquer suporte não invasivo, como o suporte ventilatório por meio de máscaras faciais ou cateteres de oxigênio) e não (indivíduos que não receberam nenhum suporte ou ele não foi necessário). A partir desta variável, foi criada outra variável dicotômica indicativa da ida ou não para ventilação mecânica.

Semana dos primeiros sintomas: variável numérica indicativa da semana epidemiológica em que o indivíduo notificado iniciou os sintomas. Para considerar o momento da pandemia em que ocorreu a internação hospitalar (março de 2020 a setembro de 2022), uma variável indicadora da linha do tempo foi criada e agrupada em nove categorias, cada uma correspondendo a 16 semanas epidemiológicas sequenciais. A primeira categoria teve início em 1º de março de 2020. Essa variável foi denominada período.

Vacina: variável numérica que indica o número de doses tomadas: nenhuma, uma, duas e três doses. Essa variável não faz distinção entre o tipo de vacina aplicada.

Para os Fatores de Risco foram consideradas as variáveis categóricas: *Obesidade*, *Diabetes*, *Doenças Cardiovasculares*, já presentes no banco e que continham 3 categorias (sim, não e ignorado). Além da indicação da presença ou ausência dessas comorbidades, foi

considerada a variável em campo aberto *Fatores de Risco/Outros*, que é preenchida se há a existência de outras comorbidades ou fatores de risco não contemplados nas outras variáveis do banco. Importante destacar que nesta variável também aparecem comorbidades que mesmo possuindo campo específico para seu preenchimento, foram indicadas aqui. Como exemplo disso, temos os termos “obesidade” e “diabetes”. Assim, a informação das variáveis *Obesidade, Diabetes, Doenças Cardiovasculares* foi refinada de forma que o indivíduo recebia “sim” nessa nova variável se tivesse recebido “sim” na variável original ou aparecem determinados termos na variável *Fatores de risco/Outros*. Os termos utilizados para cada uma das variáveis foram:

Obesidade: os termos “OBESI” e “OBSI” permitiram capturar palavras como: “OBESIDADE”, “OBSIDADE”, “OBESO” ou “OBESA”.

Diabetes: os termos “DIAB” e “DM” permitiram capturar registros como: “DIABETE”, “DIABETES”, “DIABET” ou “DM”. Indivíduos com registro “PRE-DIABÉTICOS” foram excluídos. O objetivo é que nessa variável ficassem apenas os indivíduos com DM 2.

Doenças Cardiovasculares: foram considerados os termos: “HAS”, “H.A.S”, “IC”, “CARD”, “HIPERTE”, “IAM”, “NFART”, “FA”, “FIBRIL”, “TS”, “HIPOTE”, “FALLOT”, “BAVT”, “MITRAL”, “PROLAPS”, “REVASC”, “CHAGA”, “BRADI”, “ARTERO” e “MARCAPASSO”. Vale ressaltar que doenças cardiovasculares aqui foi considerada em seu contexto amplo, captando comorbidades para além da HAS, como doença isquêmica do miocárdio, Insuficiência cardíaca, arritmias, doenças valvares e doenças cardiológicas congênitas, etc.

Quaisquer outras palavras captadas por esses termos, diferentes das descritas acima foram desconsideradas. Essa captura permitiu que o número de obesos passasse de 179.455 para 199.483, o de diabetes de 557.455 para 608.541 e o de indivíduos com doença cardiovascular fosse de 809.157 para 1.034.199.

4.4 Análise dos dados

As análises dos dados serão descritas separadamente para cada objetivo específico da tese.

4.4.1 Objetivo específico 1

Para avaliar o efeito da obesidade na morte por COVID-19 foi usado um modelo de regressão logística no qual a variável desfecho era morte e a exposição de interesse a obesidade (sim/não). Esse modelo foi ajustado por idade (contínua), sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência de saúde e período. Ele foi estratificado por status vacinal. Aqui, status vacinal compreendia os não vacinados (não receberam nenhuma dose de vacina antes da internação) e os vacinados (receberam pelo menos uma dose de vacina antes da internação). Adicionalmente, para testar a modificação de efeito da idade (categórica) no risco de morte no obeso por COVID-19 um termo de interação foi adicionado ao modelo descrito acima. Nesse novo modelo idade contínua foi substituído por idade categórica.

Para quantificar a diferença no risco de morte entre os obesos vacinados e não vacinados nas categorias de idade, um modelo de regressão logística foi construído no qual o desfecho era morte por COVID-19 e a exposição de interesse a obesidade (sim/não). As variáveis de ajuste foram sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde e período (variável indicadora do tempo). Esse modelo foi estratificado por status vacinal (vacinados e não vacinados) e por categorias de idade.

As categorias de idade usadas nos modelos acima foram: 18 a 40 anos, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70, 71 a 80, 81 a 90 e maior que 90 anos. Todas as análises foram feitas no Stata versão 16 e o nível de significância adotado foi de 0,05. Esse objetivo específico 1 foi alcançado no manuscrito 1, em resultados.

4.4.2 Objetivo específico 2

Aqui o objetivo era o de avaliar o efeito do número de doses (uma, duas ou três) de vacina na morte hospitalar, admissão em UTI e necessidade de VM. Além de estudar o tempo de internação nos obesos e não obesos.

Os desfechos de interesse foram óbito, admissão em UTI e VM. A exposição foi a variável status vacinal (variável categórica: não vacinado, vacinado com uma, duas ou três doses). Para cada desfecho, foi realizada uma regressão logística estratificada por idade categórica (5 categorias) e status de obesidade (obeso e não obeso). Todos os modelos foram ajustados por sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde, período, DM e DCV. Aqui, a idade compreendia 5 categorias: 18 a 40 anos, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70, maior que 70 anos.

O teste de Wilcoxon foi usado para avaliar a diferença no tempo de internação entre pacientes obesos e não obesos. Optou-se por este teste após o teste de Kolmogorov-Smirnov rejeitar a hipótese de normalidade. Em seguida, foram realizados dois Modelos Lineares Generalizados (GLM) com distribuição gama e função de ligação log, ambos tiveram como desfecho o tempo de internação (variável contínua em dias) e foram ajustados por idade (contínua), sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde, período, DM e DCV. Aqui, tempo de permanência ou tempo de internação se refere ao período total em dias em que o indivíduo ficou internado (da internação até cura ou óbito), sem subdividir em tempo de permanência na UTI ou tempo de permanência na VM.

O primeiro GLM teve como objetivo comparar o tempo de permanência em obesos e não obesos, para os quais a variável obesidade (sim/não) foi utilizada como exposição de interesse. O segundo GLM teve como objetivo avaliar o impacto da vacinação no tempo de internação de indivíduos obesos e não obesos, esse GLM utilizou status vacinal (não vacinado, vacinado com uma, duas, ou três doses) como a exposição de interesse. Esse modelo foi estratificado por status de obesidade (obeso e não obeso). Todas as análises foram realizadas no Stata Versão 16 e a significância estatística foi de 0,05. Esse objetivo específico 2 foi alcançado no manuscrito 2, em resultados.

5 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em formato de manuscritos, como se segue.

5.1 Age and vaccinated status associated with in-hospital mortality from SARS/COVID-19 in obese patients: a nationwide population-based study in Brazil (manuscrito 1).

BACKGROUND

Most people infected with the SARS-CoV-2 probably will develop uncomplicated or mild coronavirus disease, around 14% will develop its severe form and 5% will develop de critical illness (WU; MCGOOGAN, 2020). In-hospital mortality in Brazil has decreased over time, especially during the first year of the pandemic: 31.8% in March 2020 (first wave) to 18.2% in October 2020 (ZIMMERMANN et al., 2021). Until March 2021, in-hospital mortality in public hospitals was 27% (PERAZZO et al., 2022) and 7.8% in private hospitals (DE OLIVEIRA LIMA et al., 2022). Advanced age, male gender and the presence of chronic diseases such as cardiovascular disease and diabetes mellitus are related to high severity and death from COVID-19 (DESSIE; ZEWOTIR, 2021; FIGLIOZZI et al., 2020).

Obesity has been identified as an independent risk factor for COVID-19 (FIGLIOZZI et al., 2020; HUANG et al., 2020b). A previous Brazilian study showed that obese patients with SARS due to COVID-19 were more likely to be admitted in intensive care (OR=1.31; 95%CI 1.13;1.53), use mechanical ventilation (OR=2.69; 95%CI 1.98;3.65), and death (OR=1.33; 95%CI 1.05;1.69) compared with non-obese patients (SILVA et al., 2021). Weak immune system, respiratory dysfunction and high prevalence of comorbidities may explain more severe disease in obese (CACI et al., 2020; STEFAN et al., 2020). In addition, some socioeconomic factors have been associated to higher risk of infection and death from SARS-CoV-2 such as poor level formal education, social inequality rates, low per capita income, and others (ALDRIDGE et al., 2020; BATTY et al., 2021; DREFAHL et al., 2020).

Age is another important risk factor for death from COVID-19, and some studies have shown effect modification by age on death from COVID-19, with younger obese individuals at higher risk of negative outcomes (GAO et al., 2021; HENDREN et al., 2021). This can be explained because obesity in elderly is related to lower overall mortality, a paradox effect (DONINI et al., 2020). Special attention in the association of obesity and COVID-19 in Brazil should be given as the prevalence of overweight and obesity in the population has rapidly increased over the last few decades (GOMES et al., 2019). Data from 2019 estimates that the prevalence of obesity in Brazilian adults and elderly was around 25.9% (IBGE, 2020).

COVID-19 vaccines have been shown to be effective in preventing infection, reducing hospitalization and deaths in the general population (ANDREWS et al., 2022b; ZHENG et al., 2022). However, in the obese group, this effect is still unclear. The first clinical trials showed no difference in vaccine efficacy in protection between obese and non-obese population, regarding protection for the short period evaluated (BADEN et al., 2021; CDC, 2022a; POLACK et al., 2020). A recent English cohort that followed more than 9 million individuals with COVID-19, showed that the magnitude of protection in obese vaccinated individuals was like non-obese vaccinated (PIERNAS et al., 2022). However, there are still few studies that explore the difference in effectiveness between the general population and obese individuals and none were found in Brazil. This fact is important because for the seasonal influenza vaccine there is evidence that obese individuals have a weaker serum conversion when compared to healthy weight individuals (NEIDICH et al., 2017; PAICH et al., 2013; SHERIDAN et al., 2012). In this way, our hypothesis is that vaccinated obese individuals have a high chance of death from COVID-19 when compared to a non-obese individual. In view of this, we think it is important to test the risk of death from COVID-19 considering the individual's vaccination status. Given this, our hypotheses is: the risk of death from COVID-19 in the obese is different between age groups (possible modification of effect on the risk of death from COVID-19 by age) and vaccinated status.

Finally, the aim of this study is to assess the risk of death in hospitalized obese patients with SARS for COVID-19 and to test the effect modification of age on death from COVID-19. In addition, we assessed the risk of in-hospital mortality in obese according to the vaccination status.

METHODS

Study design and population

This is a cross-sectional study using nationwide data of hospitalization due to SARS/COVID-19 in Brazil. The Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) database was created by the Ministry of Health in 2009 for monitoring Influenza A (H1N1). In March 2020, the system included cases of SARS by COVID-19 throughout the Brazilian territory (MS, 2021b). Notification of SARS in Brazil is mandatory within 24 hours of case identification in Public and Private health system. SIVEP-Gripe is the main monitoring database of SARS cases and deaths in Brazil, including additional information on sociodemographic variables, clinical symptoms, comorbidities, laboratory tests, vaccination history, and hospitalization outcomes (death or discharge). The database is freely available at <https://dados.gov.br/organization/ministerio-da-saude-ms> (In Portuguese). SARS was defined as a flu-like syndrome plus dyspnea/respiratory distress or persistent chest pressure or oxygen saturation less than 95% in an ambient air or bluish color of the lips or face (MS, 2021a).

The hospitals were classified as public or private according to their financial source. This information was obtained from the National Register of Health Establishments (*Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde [CNES]*). This is the official Brazilian register of all health facilities in country. The CNES database is freely accessible at http://tabnet.fiocruz.br/dash/menu_dash.htm (In Portuguese). In Brazil, health assistance is provided by the government to everyone, with a large proportion of people using public health services (BAHIA; SCHEFFER, 2018; SANTOS; SANTOS; BORGES, 2013).

The study population consisted of adults (≥ 18 years old) hospitalized for SARS between March 2020 and September 2022, with positive reverse transcription (RT)-PCR test for SARS-CoV-2 or cases of SARS classified as an undetermined cause i.e., cases in which no other etiological cause has been confirmed. These cases were clinically and epidemiologically attributed to COVID-19. Pregnant, postpartum, people with Down Syndrome, non-hospitalized SARS, and SARS due to other confirmed causes were excluded, resulting in a final number of 2,429,183.

Variables and outcomes

The main outcome was in-hospital mortality (death). Information about obesity was self-reported or directly diagnosed by a health professional, considering obesity BMI ≥ 30 kg/m² (WHO, 1995). The health professional could report obesity in two ways: by a specific dichotomous yes/no variable or by an open field variable. For the open field variable, individuals who were described with Portuguese terms: “*obesidade*”, “*obsidade*”, “*obeso*” or “*obesa*” were considered obese in our study, even though the dichotomous variable (obese yes/no) was filled in with no or missing. Others portuguese terms with grammatical errors were tested in this capture, however their occurrence was much lower than 1%. This strategy allowed a 10% increase in the total number of identified obese (179,455 to 199,483).

Education level was classified as illiterate, primary school, middle school, high school, and college or university), Race was self-reported as White, Black, Brown, Asian, or Indigenous). Age was categorized into seven groups: 18-40y, 41-50y, 51-60y, 61-70y, 71-80y, 81-90y, and >90y. Sex and type of health care (public or private), and vaccine status were used as dichotomous variables. Vaccinated were considered those who took at least one dose of vaccines available in Brazil. To consider the moment of the pandemic in which the hospitalization occurred (March 2020 to September 2022), a variable indicating the pandemic timeline was created with nine categories, each one corresponding to 16 sequential epidemiological weeks, with the first category starting on March 1, 2020.

Statistical analysis

In-hospital mortality (frequencies and rates) were estimated according to the sociodemographic variables, health care system, and vaccine status.

The effect of obesity on in-hospital mortality was estimated using logistic regression adjusted by age (continuous), sex, level of education, race, health system, and pandemic timeline, stratified by vaccine status. Additionally, to test the effect modification of age categories on the death risk from COVID-19 in obese individuals, an interaction term between the variables categorical age and obesity was included in the model and the variable age

(continuous) was removed. This effect modification was tested for the vaccinated and unvaccinated.

The risk of death in obese individuals in different age categories was assessed using logistic model stratified by age and vaccine status. This model was adjusted by sex, level of education, race, health system, and pandemic timeline.

All analyses were performed in Stata version 16, and the statistical significance was $p < 0.05$

RESULTS

The average age of the study population was 60 years, 56.4% was male, 7.3% illiterate and 13.8% with college or more, whites represent 52.7% and blacks or browns 45.9%, 81.4% was admitted in public health system, and 51.2% were vaccinated. The prevalence of obese was 19.8% (18.2% for male and 21.4% for female). A higher prevalence of obesity was found in younger age groups (42.7% in those aged 18-40 years old and 4.4% in those > 90 years old). The prevalence of obese was higher in unvaccinated compared to vaccinated (25.8% vs 16.9%).

In-hospital mortality was 30.7% (31.3% in men and 30.1% in women), higher in older age groups: 12.5% for 18-40 years old and 52.6% for >90 years old. The highest levels of education had the lowest in-hospital mortality: 23.3% for college or university and 45.6% for the illiterate. The highest in-hospital mortality was observed in the public hospitals: 32.2% vs. 21.8% in private hospitals. For vaccinated in-hospital mortality was 28.5% and 31.1% for unvaccinated (Table 1).

In-hospital mortality in the obese was higher than in the non-obese, especially in the younger groups: 18-40 years was 23.6% in the obese and 16.3% in the non-obese while for the >90 years group it was 53.4% in obese and 50.9% in non-obese. For all categories of level of education, race, health system, and vaccinated status, in-hospital mortality tends to be slightly higher among obese (Table 1).

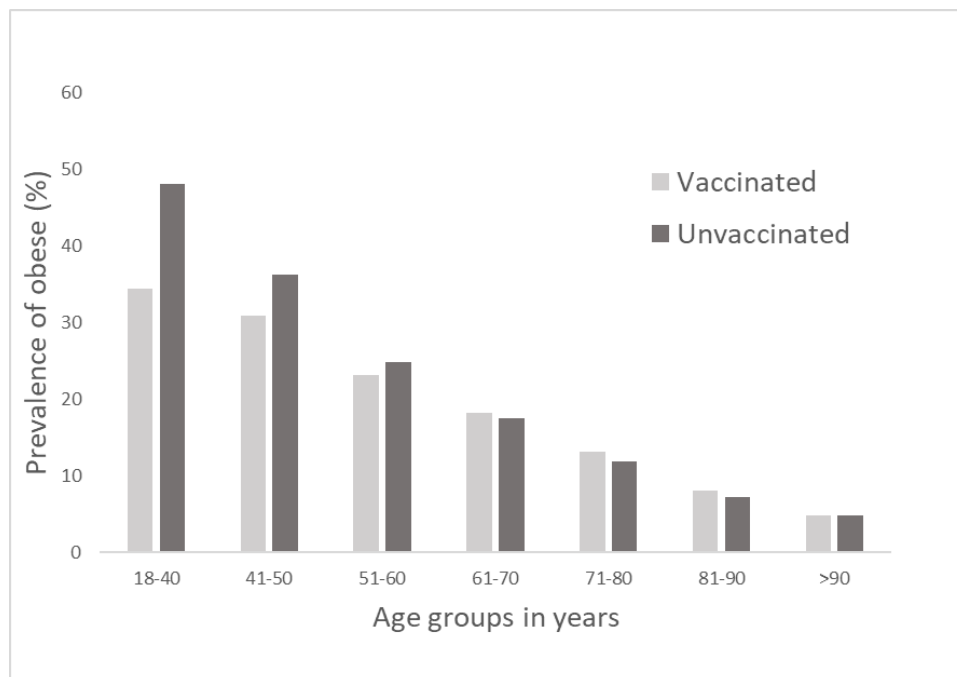
Table 1 - Characteristics of the study population (n), prevalence of obesity (%), and in-hospital mortality (%) stratified by obese and non-obese: 2,429,183 hospitalization SARS in Brazil

		Population n (%)	Prevalence of obese * (%)	In-hospital mortality (%)		
				General (%)	Obese * (%)	Non-obese * (%)
Sex	Male	1,327,812 (54.6)	18.2	31.3	35.5	36.2
	Female	1,101,048 (45.4)	21.4	30.1	36.4	32.3
	Missing	323 (-)	-	-	-	-
Age group, y	18 to 40	371,494 (15.3)	42.7	12.5	23.6	16.3
	41 to 50	357,926 (14.7)	33.0	18.8	30.7	21.2
	51 to 60	458,401 (18.9)	23.3	26.0	36.8	26.8
	61 to 70	481,597 (19.8)	17.0	35.5	43.5	34.8
	71 to 80	415,190 (17.1)	11.6	42.3	47.3	41.1
	81 to 90	272,386 (11.2)	7.1	47.3	49.4	45.7
	>90	72,189 (2.9)	4.4	52.6	53.4	50.9
Level of education	Illiterate	62,055 (7.3)	9.6	45.6	49.4	44.8
	Primary school	247,091 (28.9)	13.3	39.3	44.9	40.1
	Middle school	162,757 (19.1)	18.2	34.1	40.7	35.9
	High school	263,697 (30.9)	24.2	26.4	35.1	30.7
	College	118,105 (13.8)	24.9	23.3	31.5	28.5
	Missing	1,575,478 (-)	-	-	-	-
Race	White	1,051,330 (52.7)	19.9	30.5	36.3	34.5
	Brown	805,321 (40.4)	18.2	32.6	38.3	35.6
	Black	110,198 (5.5)	20.0	34.9	39.3	36.5
	Asian	24,327 (1.2)	14.9	29.6	32.7	33.7
	Indigenous	4,147 (0.2)	16.7	33.0	40.3	39.9
	Missing	433,860 (-)	-	-	-	-
Health system	Public	1,728,123 (81.4)	19.7	32.2	37.5	35.7
	Private	395,445 (18.6)	20.4	21.8	26.7	26.6
	Missing	305,615 (-)	-	-	-	-
Vaccine status	Vaccinated	486,743 (51.2)	16.9	28.5	31.6	31.5
	Unvaccinated	465,140 (48.8)	25.8	31.1	41.3	37.3
	Missing	1,477,300 (-)	-	-	-	-

Note: * For prevalence of obese and in-hospital mortality (obese and non-obese) the missing values was excluded (more details in supplementary material Table Sup. 1)

The prevalence of obesity decreases with age in both groups (vaccinated and unvaccinated). Unvaccinated tend to have the highest prevalence of obesity in all age groups, especially among younger groups. In 18-40 years, the prevalence of obesity was 34.4% in vaccinated and 48.4% in unvaccinated, for 41-50 years the prevalence of obesity was 30.9% in the vaccinated and 36.3% in unvaccinated. However, in older groups (>60 years) there is no difference in the prevalence of obesity in vaccine status. (Figure 1).

Figure 1 - Prevalence of obesity (%) stratified by vaccinated status and age group

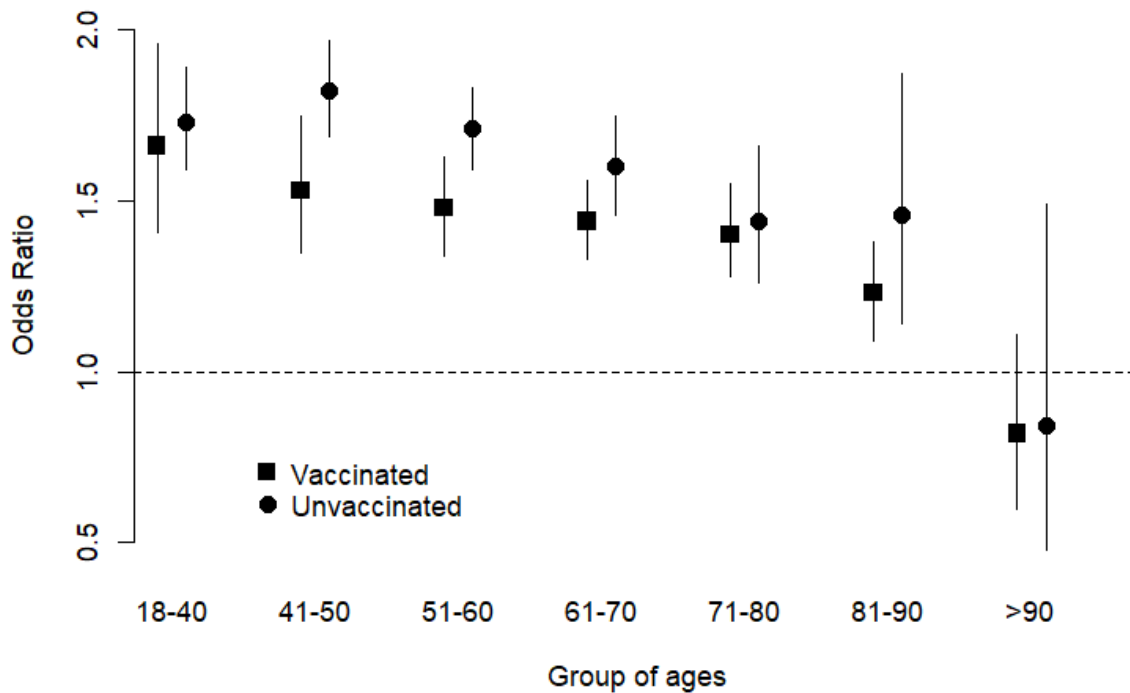


In the adjusted logistic regression, the risk of death by COVID-19 in obese was (OR=1.37;95% CI = 1.31;1.43) in vaccinated and (OR=1.67;95% CI = 1.60;1.73) in unvaccinated. For both vaccinated and unvaccinated groups the interaction term between the variables obesity and categorical age was significant ($p < 0.05$) only for obese individuals >90 years. The risk of death in obese individuals aged 18-40 years and >90 years was, respectively, OR=1.66;95% CI = 1.41;1.96 and OR=0.82;95% CI = 0.60;1.11 for vaccinated and OR=1.73;95% CI = 1.59;1.89 and OR=0.84;95% CI = 0.48;1.49 for unvaccinated.

Figure 2 shows the risk of death from COVID-19 (OR and 95% CI) in obese individuals, stratified by age group and vaccine status. The risk of death in obese decline with age similarly in vaccinated and unvaccinated. Obese had a higher risk of death regardless of

vaccine status, except for those individuals >90 years for whom the OR was not statistically significant.

Figure 2 - Odds Ratio and 95% confidential interval for death in obese adults hospitalized with SARS/COVID-19, stratified by vaccination status and age group.



Note: Each odds ratio and confidential interval (95%) represents a logistic regression using death as an outcome and obesity (yes/no) as exposure variable, adjusted by sex, level of education, race, health system, and pandemic timeline. This model was stratified by vaccinated status (vaccinated and unvaccinated). For more details see supplemental material Table Sup. 2.

DISCUSSION

This study analyzed almost 2.5 million hospitalizations for SARS/COVID-19 in Brazilian public and private hospitals. The main findings are that obesity is a risk factor for death from SARS/COVID-19 in hospitalized patients, regardless of gender, age, education, race, health system (public or private) and pandemic timeline. In addition, the risk of obese people dying from COVID-19 decrease with age and became not significant at age >90 years.

The risk of death for obese individuals in the vaccinated and unvaccinated groups appears to be similar across all age categories.

This increased risk of death and negative outcomes experienced by obese individuals can be explained by: an increase in the expression of angiotensin converting enzyme 2 in bronchial epithelium of obese individuals, an important protein for the entry of the SARS-CoV-2 virus into cells (HIGHAM; SINGH, 2020); by a chronic inflammatory state experienced by the obese with a consequent fall in the immune response (MALAVAZOS et al., 2020); due to mechanical ventilatory issues with increased chest and abdominal pressure worsening respiratory performance (DIXON; PETERS, 2018) and a higher prevalence of comorbidities in obese patients such as systemic arterial hypertension and diabetes mellitus (STEFAN et al., 2020).

Previous published meta-analyses have identified obesity as a risk factor for death for COVID-19 (RAEISI et al., 2022; SINGH et al., 2022; WANG et al., 2022). However, these meta-analyses do not explore the differences in mortality in obese individuals by age. Obesity does not seem to be a risk factor at all ages, especially among the elderly, as pointed out in our study. This topic is quite relevant, especially in Brazil, where the prevalence of obesity has grown in recent decades, reaching 25.9% in 2019 (IBGE, 2020). Similar scenario there was found in our study (24.3%), although the prevalence of obesity is probably underestimated. A recent Brazilian cohort that followed 8,183 ICU patients in 32 private hospitals found a prevalence of obesity of 56% among those aged <60 years and 35% among those aged ≥ 60 years (PARAVIDINO et al., 2022). However, it only included patients from private hospitals and ICU patients. Our study presents a larger and more heterogeneous sample including patients from public and private hospitals from all Brazilian regions.

Another important risk factor for death from COVID-19 is the age that increase the risk of negative outcomes (FIGLIOZZI et al., 2020; LEVIN et al., 2020; STEFAN et al., 2020). However, this study went further by exploring the influence of age on death from COVID-19 in obese patients. We found that young obese individuals (≤ 40 years) have a higher risk of death from SARS/COVID-19 when compared to older obese individuals. Furthermore, this risk of death has a decreasing trend with increasing age. For older obese individuals (> 90 years) there was no increased risk of death. Other studies have found similar results: Gao et al. (2021) conducted an English cohort that evaluated data from 6.9 million people and showed that obese young people (< 40 years) were more likely to have negative outcomes (ICU admission and death) and that this risk decreased with increasing age, and became non-significant inpatients aged > 80 years; Hendren et al. (2021) found an interaction

between age and obesity in death from COVID-19 - the risk of dying was higher in the group ≤ 50 years, intermediate in those aged between 51 and 70 years, and this risk did not exist for those aged ≥ 70 years; Klang et al. (2020) assessed severe obesity (BMI ≥ 40) in adults hospitalized for COVID-19 in the US, showing that individuals aged ≤ 50 years and severely obese had a higher risk of death when compared to those aged > 50 years. However, for individuals with a BMI between 30 to 40 kg/m², no interaction was found between age and death from obesity.

This apparent protective effect of the obesity on mortality by COVID-19 experienced by the elderly is called paradoxical effect, i.e., although obesity itself is a risk factor for several outcomes, it can provide some degree of protection to older patients. Some points can explain this death protection effect in the older obese individuals: i) obesity is a risk factor for negative outcomes, an earlier hospitalization may occur when compared the hospitalization non-obese (PELOSI; GREGORETTI, 2010) ii) obese patients seem to better tolerate the intense caloric intake restriction suffered in the initial phase of critical illness (RICARDO J. JOSÉ; ARI MANUEL, 2020) iii) a chronic inflammatory state experienced by the obese could create a protective environment for a more aggressive episode such as mechanical ventilation or sepsis (FERNANDEZ-BUSTAMANTE; REPINE, 2013).

Regarding the risk of death due to vaccination status, we found a higher risk of death for obese individuals in the unvaccinated group, however these differences were not statistically significant when compared with the vaccinated group, as shown in Figure 2. An interesting point is that of that the first vaccine efficacy trials found no difference in the magnitude of vaccine protection between obese and non-obese individuals. (BADEN et al., 2021; POLACK et al., 2020). And results like those of these trials were found in a large English cohort (PIERNAS et al., 2022). These results go against the previous findings of studies that evaluated the protection of the influenza vaccine in obese individuals, showing that they would be less protected when compared to non-obese individuals. (NEIDICH et al., 2017; PAICH et al., 2013; SHERIDAN et al., 2012). Another important point is the decrease in vaccine protection with increasing age, which occurs in an almost similar way in vaccinated and unvaccinated individuals.

This study has some strengths and limitations. The strengths are: first, it is the use of a big data of patients with SARS/COVID-19 hospitalized in Brazil; second, notification of SARS is mandatory in Brazil; third, all reported cases of SARS/COVID-19 that occurred in Brazil were included, excluding only cases of SARS confirmed for other causes; fourth, the adjustment made by type of health care (public or private). It is important to consider this

adjustment because there is evidence that in-hospital mortality in Brazil is higher in public hospitals (PARAVIDINO et al., 2021), in addition, the Brazilian population is marked by great economic inequality and these adjustments should act as a proxy for income. Some limitations are: first, as it is a sectional analysis, it is not possible to establish a cause-effect relationship; second: the information on obesity status is probably underestimated once the prevalence of obesity in the study population was similar than the prevalence of obesity in free-living Brazilian population, a fact that may have underestimated our association measures; third, a large number of missing, a fact that may have compromised some analyzes;

In conclusion, seems clear that obesity confers some degree of protection or non-risk to older individuals. However, further studies are needed to determine at what age this effect begins. Furthermore, it is necessary to determine more precisely in which BMI this effect occurs. Our study suggests that this effect occurs among individuals of even more advanced age (>90 y). The data from this study are important because they allow us to better understand how the risk of death from COVID-19 occurs differently between ages in the obese, in addition to helping to guide public policies regarding the vaccination of risk groups.

REFERENCES

ALDRIDGE, R. W. et al. Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data. 2020.

ANDREWS, N. et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 4, p. 340–350, 27 jan. 2022.

BADEN, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 5, p. 403–416, 4 fev. 2021.

BAHIA, L.; SCHEFFER, M. O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. *Saúde em Debate*, v. 42, n. spe3, p. 158–171, nov. 2018.

BATTY, G. D. et al. Explaining ethnicity disparities in COVID-19 mortality: population-based, prospective cohort study. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 8 fev. 2021.

CACI, G. et al. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 2511, 2020.

CDC. *COVID Data Tracker: Vaccine Effectiveness*. Disponível em: <<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccine-effectiveness>>. Acesso em: 30 set. 2022.

DE OLIVEIRA LIMA, H. et al. Coronavirus disease-related in-hospital mortality: a cohort study in a private healthcare network in Brazil. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 6371, 16 abr. 2022.

DESSIE, Z. G.; ZEWOTIR, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

DIXON, A. E.; PETERS, U. The effect of obesity on lung function. *Expert Review of Respiratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd., 2 set. 2018.

DONINI, L. M. et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition*, v. 7, n. May, p. 1–6, 2020.

DREFAHL, S. et al. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 5097, 9 dez. 2020.

FERNANDEZ-BUSTAMANTE, A.; REPINE, J. E. Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulmon Resp Med*, v. 3, p. 144, 2013.

FIGLIOZZI, S. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 50, n. 10, 27 out. 2020.

GAO, M. et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 9, n. 6, p. 350–359, 1 jun. 2021.

GOMES, D. C. K. et al. Trends in obesity prevalence among Brazilian adults from 2002 to 2013 by educational level. *BMC public health*, v. 19, n. 1, p. 965, 2019.

HENDREN, N. S. et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation*, v. 143, n. 2, p. 135–144, 12 jan. 2021.

HIGHAM, A.; SINGH, D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity*, v. 28, n. 9, p. 1586–1589, 1 set. 2020.

HUANG, Y. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, v. 113, p. 154378, 1 dez. 2020.

IBGE. *Atenção primária à saúde e informações antropométricas: Pesquisa Nacional de Saúde 2019*. Rio de Janeiro: [s.n.].

KLANG, E. et al. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity*, v. 28, n. 9, p. 1595–1599, 1 set. 2020.

LEVIN, A. T. et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European journal of epidemiology*, v. 35, n. 12, p. 1123–1138, 1 dez. 2020.

MALAVAZOS, A. E. et al. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity*. Blackwell Publishing Inc., 1 jul. 2020.

MS. SRAG 2021 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - Open Data. Disponível em: <<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>>. Acesso em: 2 out. 2021a.

MS. *Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.saude.gov.br>.

NEIDICH, S. D. et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *International Journal of Obesity*, v. 41, n. 9, p. 1324–1330, 1 set. 2017.

PAICH, H. A. et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza A virus. *Obesity*, v. 21, n. 11, 2013.

PARAVIDINO, V. B. et al. High discrepancies in the mortality of hospitalized patients with COVID-19 in the two most economically important states in Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, 2021.

PARAVIDINO, V. B. et al. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 13737, 12 ago. 2022.

PELOSI, P.; GREGORETTI, C. Perioperative management of obese patients. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, jun. 2010.

PERAZZO, H. et al. In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. 2022.

PIERNAS, C. et al. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, v. 10, n. 8, p. 571–580, 1 ago. 2022.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020.

RAEISI, T. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 1 abr. 2022.

RICARDO J. JOSÉ; ARI MANUEL. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Adult Respiratory Distress Syndrome? *Obesity*. Blackwell Publishing Inc. 1 maio 2020.

SANTOS, I. S.; SANTOS, M. A. B. DOS; BORGES, D. DA C. L. *Mix Público-Privado no Sistema de Saúde Brasileiro: realidade e futuro do SUS*. 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

SHERIDAN, P. A. et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *International Journal of Obesity*, v. 36, n. 8, 2012.

SILVA, N. D. J. et al. Combined association of obesity and other cardiometabolic diseases with severe COVID-19 outcomes: A nationwide cross-sectional study of 21 773 Brazilian adult and elderly inpatients. *BMJ Open*, v. 11, n. 8, 9 ago. 2021.

SINGH, R. et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A. 3 jun. 2022.

STEFAN, N. et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 7, p. 341–342, 23 jul. 2020.

WANG, Y. et al. The association between obesity and ICU admission among COVID-19 patients: A meta-analysis of adjusted risk estimates. *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders, 1 jun. 2022.

WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. World Health Organization technical report series. [s.l.: s.n.].

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020.

ZHENG, C. et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 114, p. 252–260, 1 jan. 2022.

ZIMMERMANN, I. R. et al. Trends in COVID-19 case-fatality rates in Brazilian public hospitals: A longitudinal cohort of 398,063 hospital admissions from 1st March to 3rd October 2020. *PLoS ONE*, v. 16, n. 7 July, 1 jul. 2021.

SUPPLEMENT MATERIAL

Table 1 - Characteristics of the study total population, obese, non-obese and missing data, n(%): 2,429,183 hospitalization SARS/COVID-19 in Brazil.

		Total population n	Obese n (%)	Non-obese n (%)	Missing n (%)
Sex	Male	1,327,812	94,847 (7.1)	424,889 (32.0)	808,076 (60.9)
	Female	1,101,048	104,614 (9.5)	384,702 (34.9)	611,732 (55.6)
	Missing	323	-	-	-
Age group, y	18 to 40	371,494	42,746 (11.5)	61,501 (16.6)	267,247 (71.9)
	41 to 50	357,926	39,898 (11.1)	80,878 (22.6)	237,150 (66.3)
	51 to 60	458,401	43,713 (9.5)	143,945 (31.4)	270,743 (59.1)
	61 to 70	481,597	38,429 (8.0)	187,440 (38.9)	255,728 (53.1)
	71 to 80	415,190	23,731 (5.7)	180,121 (43.4)	211,338 (50.9)
	81 to 90	272,386	9,520 (3.5)	123,968 (45.5)	138,898 (51.0)
	>90	72,189	1,446 (2.0)	31,823 (44.1)	38,920 (53.9)
Level of education	Illiterate	62,055	3,319 (5.3)	31,308 (50.4)	72,6428 (44.2)
	Primary school	247,091	18,545 (7.5)	121,293 (49.1)	107,253 (43.4)
	Middle school	162,757	15,363 (9.4)	69,090 (42.4)	78,304 (48.1)
	High school	263,697	27,744 (10.5)	86,795 (32.9)	149,158 (56.6)
	College	118,105	12,544 (10.6)	37,789 (32.0)	67,772 (57.4)
	Missing	1,575,478	-	-	-
Race	White	1,051,330	96,448 (9.2)	387,741 (36.9)	567,141 (53.9)
	Brown	805,321	58,682 (7.3)	263,986 (32.8)	482,653 (59.9)
	Black	110,198	10,239 (9.3)	40,841 (37.1)	59,118 (53.6)
	Asian	24,327	1,484 (6.1)	8,440 (34.7)	14,403 (59.2)
	Indigenous	4,147	231 (5.6)	1,154 (27.8)	2,762 (66.6)
	Missing	433,860	-	-	-
Health system	Public	1,728,123	146,191 (8.5)	596,835 (34.5)	985,097 (57.0)
	Private	395,445	31,416 (7.9)	122,217 (30.9)	241,812 (61.1)
	Missing	305,615	-	-	-
Vaccine status	Vaccinated	486,743	38,551 (7.9)	189,136 (38.8)	259,056 (53.2)
	Unvaccinated	465,140	47,193 (10.1)	135,464 (29.1)	282,483 (60.7)
	Missing	1,477,300	-	-	-

Table 2 - Association of obesity with in-hospital mortality of SARS/COVID-19 hospitalized patients using a multivariable logistic regression for vaccinated and unvaccinated, for each age group. This was used to build figure 2.

In this case one independent model was performed by each age group for the vaccinated and for the unvaccinated. The table shown only the Odds ratio for the variable “Obesity”.

Unvaccinated individuals:

Model syntax: by each age group: death (outcome) ~ obesity (yes/no) + sex + self-reported race + level of education + health system + pandemic timeline

Age group, y	Obesity Odds ratio (95% confidence interval)	p-value	Number of obs
18 to 40	1.73 (1.59 - 1.89)	< 0.001	12,140
41 to 50	1.82 (1.69 - 1.97)	< 0.001	13,635
51 to 60	1.71 (1.59 - 1.83)	< 0.001	18,795
61 to 70	1.60 (1.46 - 1.75)	< 0.001	14,826
71 to 80	1.44 (1.26 - 1.66)	< 0.001	8,904
81 to 90	1.46 (1.14 - 1.87)	< 0.001	4,595
>90	0.84 (0.48 - 1.49)	0.565	997

Vaccinated individuals:

Model syntax: by each age group: death (outcome) ~ obesity (yes/no) + sex + self-reported race + level of education + health system + pandemic timeline

Age group, y	Obesity Odds Ratio (95% Confidence Interval)	p-value	Number of obs
18 to 40	1.66 (1.41 - 1.96)	< 0.001	5,8657
41 to 50	1.53 (1.35 - 1.75)	< 0.001	6,871
51 to 60	1.48 (1.34 - 1.63)	< 0.001	12,322
61 to 70	1.44 (1.33 - 1.56)	< 0.001	20,083
71 to 80	1.40 (1.28 - 1.55)	< 0.001	22,766
81 to 90	1.23 (1.09 - 1.38)	< 0.001	16,617
>90	0.82 (0.60 - 1.11)	0.215	4,420

5.2 Mortalidade hospitalar, admissão em terapia intensiva, ventilação mecânica e tempo de internação em obesos vacinados e não vacinados hospitalizados por SRAG/COVID-19: um estudo de base populacional no Brasil (manuscrito 2).

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória que causou mais de 680 mil mortes até setembro de 2022 no Brasil (MS, 2022d). As formas graves caracterizam-se pelo desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (WU; MCGOOGAN, 2020). Dos pacientes com COVID-19 que necessitaram de internação hospitalar no Brasil, 61% tiveram SRAG, 39% necessitaram de cuidados intensivos e 38% evoluíram para óbito (RANZANI et al., 2021).

Idade avançada, sexo masculino e cor de pele não-branca representam fatores de risco para desfechos negativos na COVID-19 (ALKHOULI et al., 2020; BELLO-CHAVOLLA et al., 2020; KARMAKAR; LANTZ; TIPIRNENI, 2021). Comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade e doenças cardiovasculares (DCV) apresentam alta prevalência dentre os internados e atuam aumentando o risco de morte (NG et al., 2021; WANG et al., 2022; ZHOU et al., 2020). Em uma meta-análise que incluiu 53 estudos realizados em 12 países, a prevalência de HAS, obesidade e DM dentre os internados por COVID-19 foram, respectivamente: 21,3%, 18,3%, e 18,1% (NG et al., 2021).

A obesidade é um fator de risco para morte por COVID-19 (FIGLIOZZI et al., 2020; HUANG et al., 2020b; MESAS et al., 2020). Pacientes obesos internados com SRAG/COVID-19 apresentam 30% maior risco de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 30% mais chance de necessitar de ventilação mecânica (VM) e 3 vezes mais chance de morte (DE SOUZA et al., 2020; SILVA et al., 2021), além de apresentarem tempo de internação 10% maior quando comparados com os não obesos (PARAVIDINO et al., 2022). A gravidade da doença nos indivíduos obesos pode ser explicada pela redução da capacidade funcional pulmonar por aumento da pressão abdominal e torácica, alteração na função das células T por hiperinsulinemia, sistema imune deficiente e alta prevalência de comorbidades (CACI et al., 2020; SANCHIS-GOMAR et al., 2020; STEFAN et al., 2020).

Outro ponto a ser destacado, é a relação entre idade e morte por COVID-19. Há evidências de que a morte por COVID-19 sofre influência da idade, estando os jovens obesos em maior risco, ao passo que, para os mais velhos, a obesidade pode funcionar como um fator protetor ou de não risco, o chamado efeito paradoxal (DONINI et al., 2020; GAO et al., 2021; HENDREN et al., 2021). Uma coorte inglesa apontou que indivíduos jovens (<40 anos) e obesos tiveram maior risco de admissão em UTI e morte por COVID-19. Esse risco decresceu com a idade, tornando-se não estatisticamente significativa para os pacientes obesos com idade >80 anos (GAO et al., 2021).

A vacinação tem mudado a história da doença. Estudos recentes têm mostrado alta efetividade vacinal para infecção e morte, tanto para a população geral quanto para os obesos (ANDREWS et al., 2022b; CDC, 2022a; ZHENG et al., 2022). Os primeiros ensaios clínicos sobre eficácia vacinal não mostraram diferença na magnitude de proteção para infecção e morte quando compararam os obesos com a população em geral (BATTY et al., 2021; CDC, 2022a). Uma coorte inglesa encontrou resultado semelhante, ou seja, não houve diferença na magnitude de proteção entre os indivíduos obesos e não obesos (PIERNAS et al., 2022), entretanto, as análises usadas no estudo não foram estratificadas por idade, uma variável que tem se mostrado como modificadora de efeito no risco de morte entre obesos (DONINI et al., 2020; GAO et al., 2021; HENDREN et al., 2021). Outro ponto importante é a evidência de menor efetividade da vacina de influenza no obeso, o que pode ser explicado por uma menor soro conversão e uma menor resposta imunológica do obeso à vacina quando comparada ao indivíduo de peso normal (NEIDICH et al., 2017; PAICH et al., 2013; SHERIDAN et al., 2012). Nesse sentido, ainda são poucos os estudos que exploraram a diferença na magnitude de proteção vacinal entre indivíduos obesos e não obesos, além disso, os estudos não consideram a diferença entre o número de doses recebidas e as diferentes categorias de idade. Esclarecer esses pontos é necessário dado a elevada prevalência de obesidade no Brasil (25.9%) (IBGE, 2020). Além disso, essas novas evidências podem guiar estratégias de vacinação mais assertivas.

No Brasil a vacinação teve início em janeiro de 2021 com prioridade para profissionais de saúde e idosos. As vacinas disponíveis no Brasil foram: vacina de vírus inativado, a Coronavac (Sinopharm), vacina mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), a vacina adenovírus ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) e a vacina Ad26.COV2.S (Janssen) (MS, 2022a). Atualmente, 85,8% de toda população recebeu ao menos um esquema vacinal completo (pelo menos duas doses) (MS, 2022c).

Diante do exposto, a hipótese deste estudo é a de que os indivíduos obesos e vacinados sejam menos protegidos para desfechos graves e tenham maiores tempos de internação quando comparados aos não obesos e, ainda, que estes efeitos variem com a idade e o número doses recebidas. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o risco de morte hospitalar, admissão em UTI, necessidade de VM e tempo de internação em pacientes obesos e não obesos, levando em conta grupos de idade e número de doses da vacina contra COVID-19.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal que analisou dados nacionais de internação por SRAG/COVID-19 no Brasil. Para este estudo, foram utilizados dois bancos de dados públicos: primeiro, o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-Gripe). Ele foi criado pelo Ministério da Saúde em 2009 para monitoramento da Influenza A (H1N1). Em março de 2020, o sistema passou a receber os casos de SRAG por COVID-19 de todo o território nacional. A notificação do SRAG é obrigatória no Brasil e deve ocorrer em até 24 horas após a identificação do caso. Isso vale tanto para o sistema de saúde público, quanto para o privado. O SIVEP-Gripe é o principal banco de dados de monitoramento de casos e óbitos por SRAG no Brasil, incluindo informações adicionais sobre variáveis sociodemográficas, sintomas clínicos, comorbidades, exames laboratoriais, histórico de vacinação e desfechos de internação (óbito ou alta) (MS, 2021b). A base de dados está disponível gratuitamente em <https://dados.gov.br/organization/ministerio-da-saude-ms>; segundo, o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). O CNES é um cadastro nacional de qualquer estabelecimento de saúde no Brasil, seja ele público ou privado. Os hospitais são classificados como públicos ou privados de acordo com sua fonte pagadora. No Brasil, a assistência à saúde é universal e gratuitamente oferecida a todos. Grande proporção de pessoas necessita do sistema público de saúde (SUS - Sistema Único de Saúde) (BAHIA; SCHEFFER, 2018; SANTOS; SANTOS; BORGES, 2013). A base de dados do CNES também pode ser gratuitamente acessada em http://tabnet.fiocruz.br/dash/menu_dash.htm.

A população do estudo foi composta por adultos (≥ 18 anos) internados com SRAG entre março de 2020 e setembro de 2022, com teste de transcriptase reversa (RT)-PCR positivo para SARS-CoV-2 ou casos de SRAG classificados como causa indeterminada, ou seja, casos em que nenhuma outra causa etiológica foi confirmada. Esses casos tiveram diagnóstico clínicos-epidemiológicos atribuídos a COVID-19. Gestantes, puérperas, pessoas com Síndrome de Down, casos de SRAG não hospitalizadas e SRAG por outras causas foram excluídos, resultando em um número final de 2.429.183 indivíduos.

Variáveis e desfechos

Os desfechos avaliados foram óbito (mortalidade hospitalar), admissão em UTI, necessidade de VM e tempo de internação.

As informações sobre obesidade foram autorreferidas ou diagnosticadas diretamente por profissional de saúde, considerando obesidade $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 1995). O profissional de saúde poderia relatar a obesidade de duas formas: por uma variável dicotômica específica (sim/não) ou por uma variável de campo aberto. Para a variável de campo aberto, os indivíduos que foram descritos com termos em português: “obesidade”, “obsidade”, “obeso” ou “obesa” foram considerados obesos em nosso estudo, mesmo que para a variável dicotômica (obeso sim/não) esse indivíduo tenha recebido não ou ela não tenha sido preenchida. Essa estratégia permitiu um aumento de 10% no número total de obesos identificados (179.455 para 199.483). Diversos termos com erros gramaticais foram testados nessa captura, porém sua ocorrência era muito inferior do que 1%, assim, esses outros termos foram desconsiderados.

A idade foi categorizada em cinco grupos: 18 a 40 anos, 41 a 50 anos, 51 a 60 anos, 61 a 70 anos e >70 anos. O nível de escolaridade foi classificado em cinco categorias: analfabeto, fundamental do primeiro ciclo (1ª a 5ª série), fundamental do segundo ciclo (6ª a 9ª série), ensino médio (1º ao 3º ano) e superior ou mais. Raça/cor foi autorreferida como branca, preta, parda, amarela ou indígena. O sexo e o tipo de sistema de saúde onde ocorreu a internação hospitalar (público ou privado) foram utilizados como variáveis dicotômicas. A variável vacina foi categorizada em quatro categorias: não vacinado, vacinado com uma, duas ou três doses (três doses inclui os indivíduos que tomaram pelo menos uma dose de reforço). Para considerar o momento da pandemia em que ocorreu a internação hospitalar (março de 2020 a setembro de 2022), uma variável indicadora da linha do tempo foi criada e agregada em nove

categorias, cada uma correspondendo a 16 semanas epidemiológicas sequenciais. A primeira categoria teve início em 1º de março de 2020.

Análises estatísticas

Com o objetivo de descrever a população de estudo, a prevalência de obesidade foi estratificada por variáveis sociodemográficas, comorbidades e pelos desfechos avaliados: óbito, admissão em UTI e VM. Estimou-se a proporção de não vacinados, vacinados com uma, duas e três doses, estratificados por faixa etária e status de obesidade.

Os desfechos de interesse foram óbito, admissão em UTI e VM, e a principal variável independente era o status vacinal (variável categórica). Para cada desfecho, foi realizada uma regressão logística estratificada por faixa etária e status de obesidade (obeso e não obeso). Todos os modelos foram ajustados por sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde, período (variável indicadora da linha do tempo), DM e DCV.

O teste de Wilcoxon foi usado para avaliar a diferença no tempo de internação entre pacientes obesos e não obesos. Foram realizados dois Modelos Lineares Generalizados (GLM) com distribuição gama e função de ligação log, ambos tiveram como desfecho o tempo de internação (variável contínua em dias) e foram ajustados por idade (contínua), sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde, período, DM e DCV. O primeiro GLM teve como objetivo comparar o tempo de permanência em obesos e não obesos, para os quais a variável obesidade (sim/não) foi utilizada como variável independente principal. O segundo GLM teve como objetivo avaliar o impacto da vacinação no tempo de permanência de indivíduos obesos e não obesos, esse GLM utilizou status vacinal como a principal variável independente. Esse modelo foi estratificado por status de obesidade (obeso e não obeso). Todas as análises foram realizadas no Stata Versão 16 e a significância estatística foi de 0,05.

RESULTADOS

Na população de estudo, 56,4% eram do sexo masculino, a média de idade foi de 60 anos, os analfabetos corresponderam a 7,3% e os com ensino superior 13,8%. Os

autodeclarados brancos foram 52,7%, 40,4% pardos e 5,5% pretos. A internação em hospital público foi de 81,4%. A prevalência das comorbidades DM e DCV foram, respectivamente: 23,1% e 42,6%. Considerando toda a população de estudo, 32,1% deram entrada na UTI, 17,2% necessitaram de VM e 30,7% morreram (Tabela 1).

A prevalência de obesidade foi de 21,4% nas mulheres e 18,2% nos homens, ela decresceu com o aumento da idade (41,0% no grupo de 18 a 40 anos e 9,4% no grupo >70 anos) e cresceu com o aumento do nível de escolaridade (9,6% nos analfabetos e 24,9% nos com superior). A prevalência de obesidade foi semelhante entre as raças, a maior prevalência foi encontrada nos negros com 20,0% e a menor nos amarelos com 14,9%. Dos pacientes com DM 18,6% eram obesos, já entre os com DCV foi 17,1%. A prevalência de obesidade dentre os que foram para UTI, necessitaram de VM e que morreram foi, respectivamente: 24,8%, 26,2% e 20,5% (Tabela 1).

Tabela 1 - Característica da população de estudo (n) e prevalência de obesidade (%) em 2,429,183 hospitalizados por SRAG/COVID-19 no Brasil

		População, n (%)	Prevalência de obesidade (%)
Sexo	Masculino	1.327.812 (54,6)	18,2
	Feminino	1.101.048 (45,4)	21,4
	Não reportado	323 (-)	-
Idade, anos	18 a 40	371.494 (15,3)	41,0
	41 a 50	357.926 (14,7)	33,0
	51 a 60	458.401 (18,9)	23,3
	61 a 70	481.597 (19,8)	17,0
	>70	759.765 (31,3)	9,4
Nível de escolaridade	Analfabetos	62.055 (7,3)	9,6
	Ensino fundamental 1	247.091 (28,9)	13,3
	Ensino fundamental 2	162.757 (19,1)	18,2
	Ensino médio	263.697 (30,9)	24,2
	Universidade ou mais	118.105 (13,8)	24,9
	Não reportado	1.575.478 (-)	-
Raça/cor	Branco	1.051.330 (52,7)	19,9
	Pardo	805.321 (40,4)	18,2
	Preto	110.198 (5,5)	20,0
	Amarelo	24.327 (1,2)	14,9
	Indígena	4.147 (0,2)	16,7
	Não reportado	433.860 (-)	-
Sistema de	Público	1.728.123 (81,4)	19,7

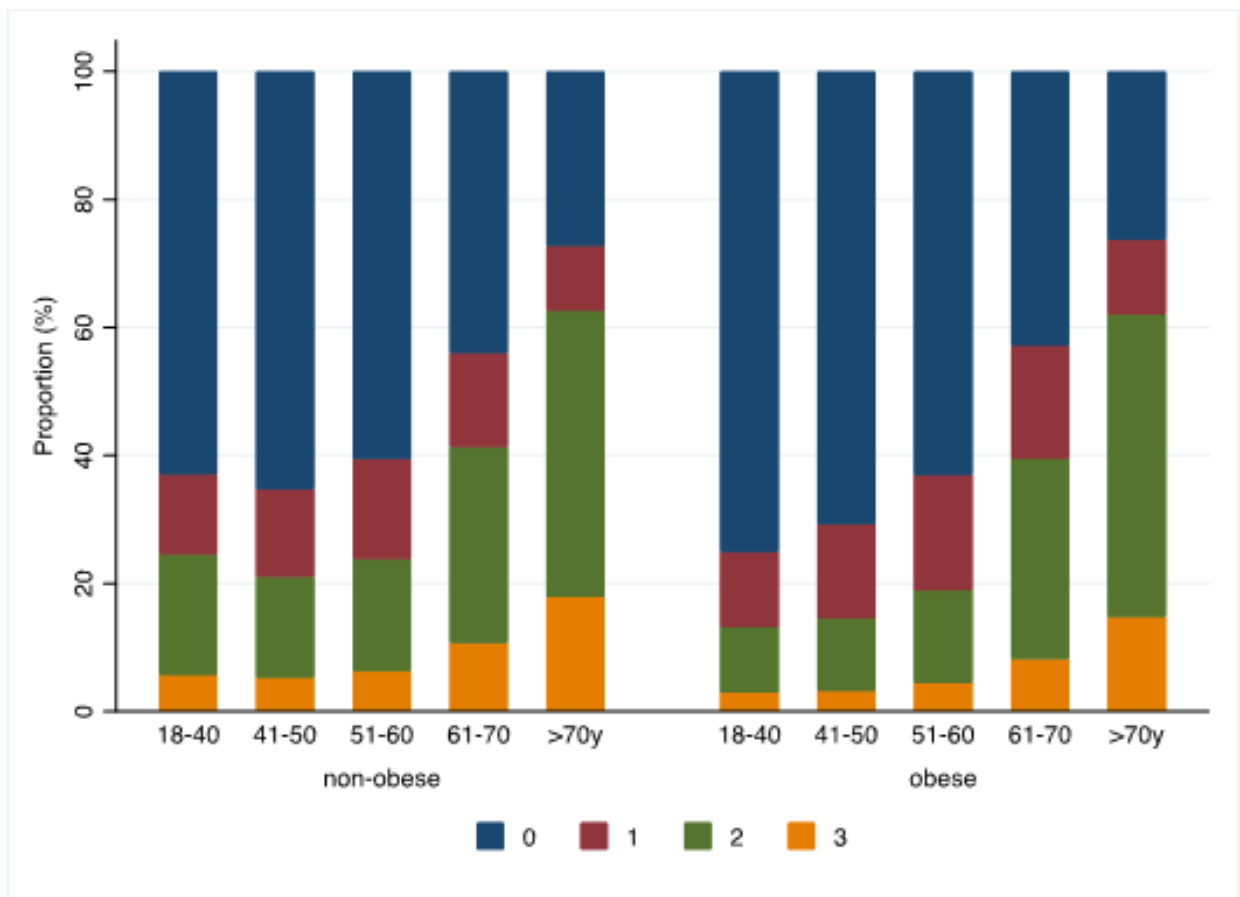
Saúde	Privvado	395.445 (18,6)	20,4
	Não reportado	305.615 (-)	-
DM	Sim	559.836 (23,1)	18,6
	Não	608.541 (25,0)	14,0
	Não reportado	1.260.806 (51,9)	-
DCV	Sim	1.034.199 (42,6)	17,1
	Não	315.886 (13,0)	17,1
	Não reportado	1.079.162 (44,4)	-
UTI	Sim	779.995 (32,1)	24,8
	Não	1.393.209 (57,4)	16,1
	Não reportado	255.979 (10,5)	-
VM	Sim	416.677 (17,2)	26,2
	Não	1.683.449 (69,3)	17,5
	Não reportado	329.057 (13,5)	-
Morte	Sim	746.596 (30,7)	20,5
	Não	1.682.587 (69,3)	19,4
	Não reportado	0 (-)	-

Legenda: SRAG: síndrome respiratória aguda grave, DM: diabetes mellitus, DCV: doença cardiovascular, UTI: unidade de terapia intensiva e VM: ventilação mecânica.

Fonte: O autor, 2022.

A Figura 1 mostra a proporção dos pacientes não vacinados, vacinados com uma, duas ou três doses, estratificados por grupo de idade e status de obesidade. De maneira geral, tanto no grupo dos obesos quanto entre os não obesos há decréscimo na proporção de não vacinados com o aumento da idade. Além disso, a porcentagem de não vacinados, especialmente entre os mais jovens é maior nos obesos (porcentagem de não vacinados nos grupos de idade 18-40 anos e 41-50 anos nos obesos foram, respectivamente: 75,0% e 70,7%; ao passo que entre os não obesos foram, respectivamente: 62,9% e 65,2%).

Figura 1 - Proporção (%) de não vacinados, vacinados com uma, duas e três doses, estratificado por idade e status de obesidade



Legenda: Azul: zero doses, vermelho: uma dose, verde: duas doses e laranja: três doses

Fonte: O autor, 2022

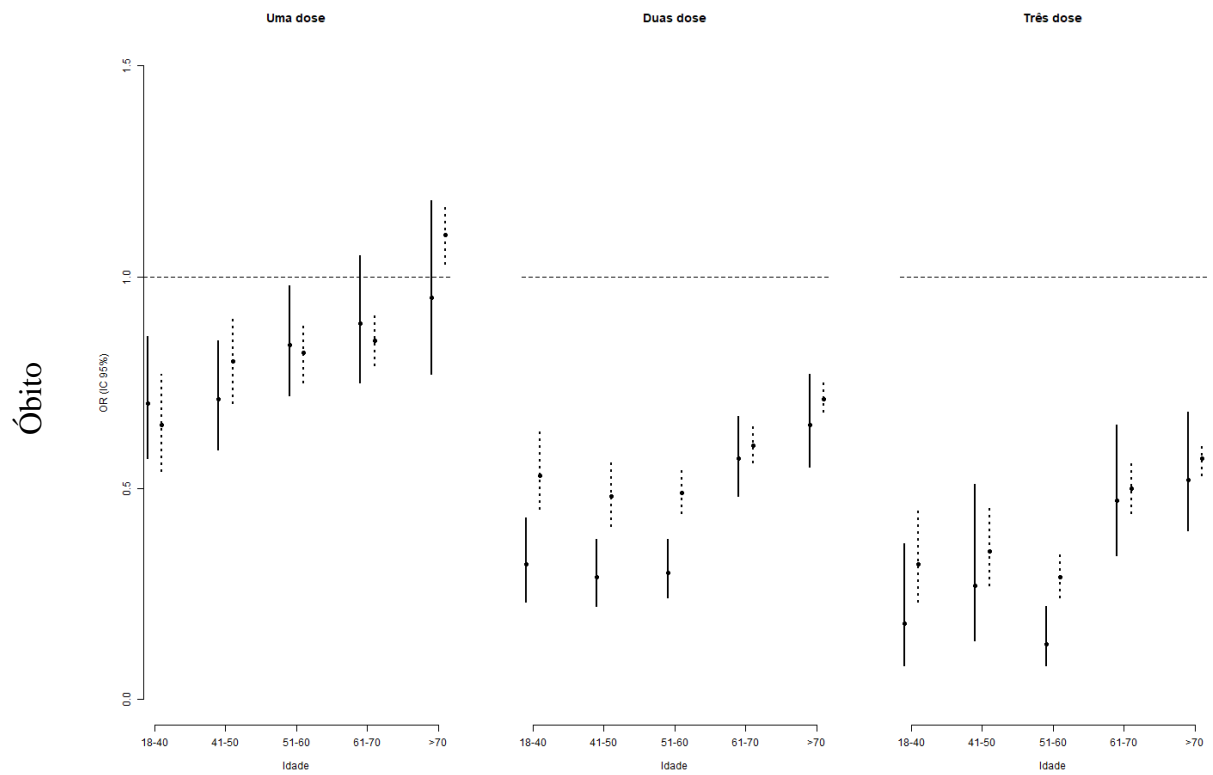
A Figura 2 mostra os resultados das regressões logísticas para os desfechos morte, admissão em UTI e necessidade de VM. Para todos os desfechos os modelos foram

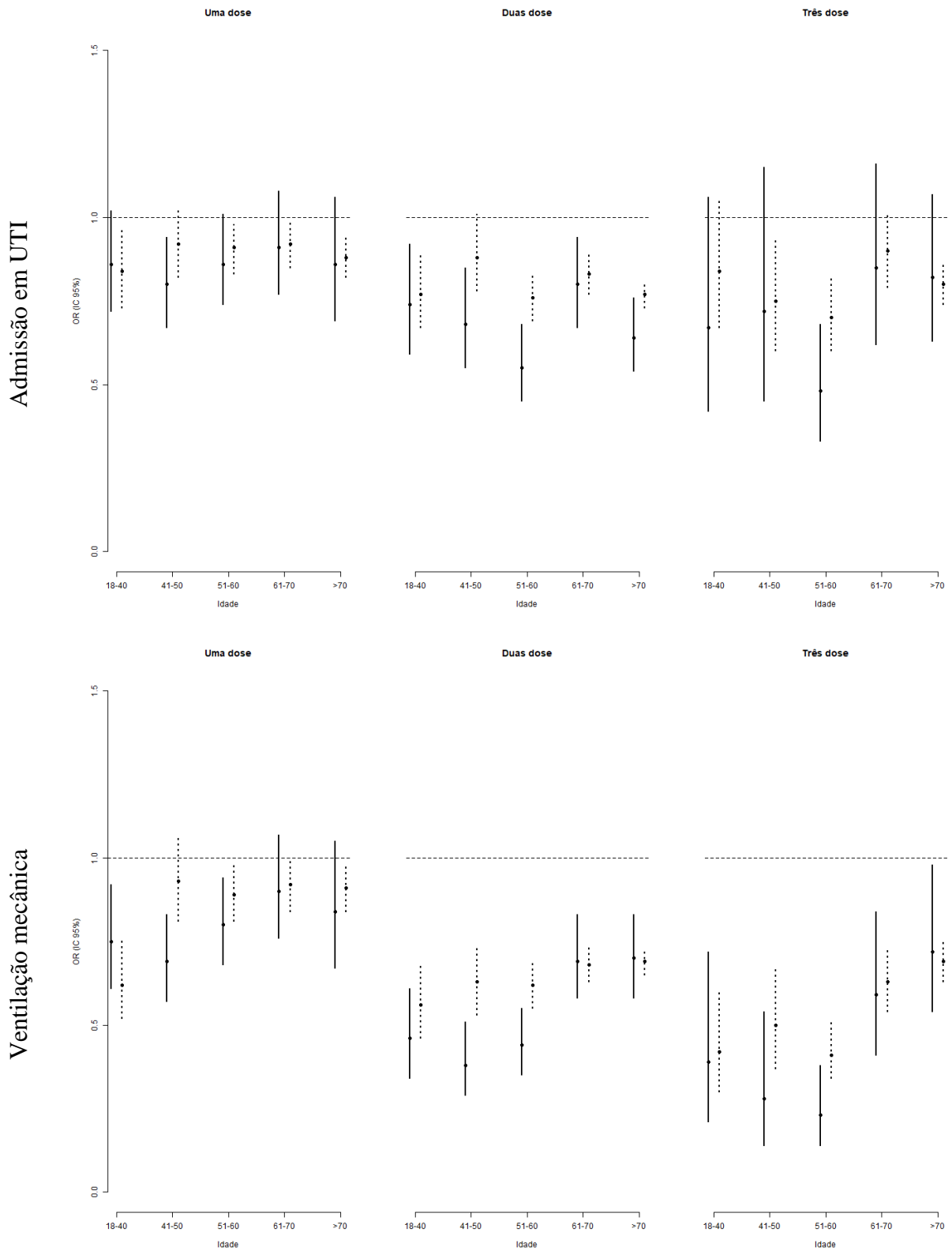
estratificados pelo status de obesidade e pelas categorias de idade, ajustados por sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde (público ou privado), período, DM e DCV.

Para o desfecho morte, nos status vacinal de duas ou três doses, há uma redução na proteção com o aumento da idade a partir dos 60 anos, isso ocorre nos indivíduos obesos e não obesos. Uma dose mostra algum grau de proteção para o desfecho morte, apenas nos indivíduos com idade ≤ 60 anos. Nos indivíduos das categorias de idade de 61 a 70 e >70 anos, o OR mostrou-se não significativo entre os obesos, entretanto entre os não-obesos, os valores nessas mesmas categorias de idade foram, respectivamente: OR = 0,85 (IC 95% = 0,79-0,91) e OR = 1,10 (IC 95% = 1,03-1,17), significando proteção para grupo de idade de 61 a 70 anos e risco nos com idade >70 anos. Os obesos vacinados com duas ou três doses tendem a ser mais protegidos que os não obesos, mesmo que em algumas categorias de idade essa diferença não seja estatisticamente significativa. Entre os indivíduos com idade até 60 anos que tomaram duas doses, os obesos foram mais protegidos quando comparados com os não obesos (nos grupos de idade 18-40 anos, 41-50 anos e 51-60 anos, os OR para os obesos foram, respectivamente: OR = 0,32; IC 95% = 0,23-0,43, OR = 0,29; IC 95% = 0,22-0,38 e OR = 0,30; IC 95% = 0,24-0,38; enquanto para os não obesos foram, respectivamente: OR= 0,53; IC 95% = 0,45-0,64, OR= 0,48; IC 95% = 0,41-0,56 e OR= 0,49; IC 95% = 0,44-0,55).

Quanto ao desfecho admissão em UTI, todos que receberam duas doses apresentaram algum grau de proteção estatisticamente significativa, exceto os não obesos com idade de 41 a 50 anos. Nos que tomaram a terceira dose, destacam-se os obesos com idade entre 51 a 60 anos que apresentaram a redução de maior magnitude (OR = 0,48; IC 95% = 0,33-0,68). No desfecho necessidade de VM, os indivíduos que receberam duas ou três doses, independente do status de obesidade apresentaram proteção estatisticamente significativa. Essa redução do risco, assim como para o desfecho morte, deu-se de forma mais intensa para indivíduos com idade menor que 60 anos.

Figure 2 - Chance de óbito, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de ventilação mecânica, estratificado por status de obesidade e número de doses de vacina





Legenda: linhas cheias representam os indivíduos obesos e pontilhadas os não obesos

Nota: *Odds ratio* e intervalo de confiança (95%), resultado da regressão logística estratificada por faixa etária e status de obesidade. Todos os modelos foram ajustados por sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde, período, *diabetes mellitus* e doença cardiovascular.

Fonte: O autor, 2022.

Em relação aos dias de internação, os grupos de indivíduos obesos e não obesos apresentaram, respectivamente, mediana igual a 8 dias e média de 11,9 dias (desvio-padrão: 11,2 dias), mediana igual a 7 dias e média de 10,6 dias (desvio-padrão: 10,6 dias). O teste de Wilcoxon mostrou que existe diferença estatisticamente significativa entre os tempos de internação nos indivíduos obesos e não obesos ($p < 0.001$). Com relação aos resultados dos modelos GLM com distribuição gama e função de ligação log, o primeiro modelo que avaliou a influência do status obesidade no tempo de internação, notou-se que os obesos apresentaram 12% maior tempo de internação quando comparado com os não obesos ($e^{\beta} = 1,12$; IC 95% = 1,11-1,13). O segundo GLM, estratificado por status de obesidade, avaliou a influência do status vacinal (não vacinado, vacinado com uma, duas ou três doses) no tempo de internação, não foi encontrado diferença estatisticamente significativa nos dias de internação entre as diferentes categorias do status vacinal. Esses modelos foram ajustados por idade (contínua), sexo, nível de escolaridade, raça, tipo de assistência à saúde, período, DM e DCV.

DISCUSSÃO

Nosso estudo inclui 2,429,183 internados com SRAG/COVID-19 no Brasil. Comparamos a magnitude de proteção das diferentes doses da vacina no grupo dos obesos e não obesos por categorias de idade. A vacina mostrou redução nos desfechos morte, admissão em UTI e VM, maior impacto nessa redução foi observado nos indivíduos vacinados com pelo menos duas doses. Essa proteção foi maior nos indivíduos com idade < 60 anos, especialmente nos com idade entre 51 a 60 anos. A partir de 60 anos, essa proteção tende a cair com o aumento da idade. Importante achado foi que indivíduos obesos em todos os desfechos e categorias de idade apresentaram proteção maior ou igual aos não obesos. O tempo de permanência dos indivíduos obesos foi 12% maior que os não obesos. Além disso, na análise estratificado por status de obesidade, não foi encontrado diferença estatisticamente significativa no tempo de permanência entre os indivíduos não vacinados, vacinados com uma, duas ou três doses.

Nosso estudo contribui ao mostrar que a proteção vacinal contra SARS-CoV-2 nos obesos tende a ser maior ou igual a experienciada pelos não obesos. Isso contraria nossa hipótese inicial de que os obesos responderiam menos à vacina e assim, apresentariam menor proteção. Nossa hipótese foi fundamentada mediante evidências prévias oriundas dos estudos de resposta vacinal nos indivíduos obesos para a vacina influenza. Para a vacina sazonal influenza, sabe-se que os obesos vacinados apresentam menor taxa de soro conversão e piores desfechos quando comparados aos indivíduos saudáveis vacinados (SHERIDAN et al., 2012; VAN KERKHOVE et al., 2011), chegando a apresentar duas vezes maior risco de contrair influenza (NEIDICH et al., 2017). Uma explicação biológica plausível é a de que os obesos apresentam menor ativação de linfócitos T CD4 e TCD8 importantes para conferir a imunidade vacinal (PAICH et al., 2013; SHERIDAN et al., 2012).

Os primeiros estudos de eficácia vacinal contra SRAG-CoV-2 não mostravam diferença entre obesos e não obesos, entretanto eram estudos iniciais e com curto período de acompanhamento (CDC, 2022a; WHO, 2022a). Um estudo de coorte acompanhou mais de 9 milhões de indivíduos Ingleses e não observou diferença na magnitude de proteção dentre os vacinados nos diferentes IMC's (PIERNAS et al., 2022). Entretanto, um estudo de base populacional na Espanha avaliou quase 1 milhão de indivíduos e mostrou importante incremento na proteção vacinal mesmo nos indivíduos com comorbidades: para pacientes com câncer a proteção foi de 54% nos que tomaram duas doses para 81% nos que receberam dose de reforço; nos obesos a proteção partiu de 67% nos com duas doses para 91% nos que receberam dose de reforço (MALLAH et al., 2022). Esses achados corroboram com o fato de que indivíduos obesos possam apresentar resposta a vacina contra SRAG-CoV-2 semelhantes a dos indivíduos com peso normal.

Um ponto importante a ser destacado é a importância da estratificação por idade na avaliação do efeito de proteção da vacina nos obesos, dado a evidência de modificação de efeito da idade na mortalidade hospitalar dos obesos por COVID-19 (HENDREN et al., 2021; PIERNAS et al., 2022). Devido esse efeito, obesos idosos estariam protegidos ou numa categoria de não risco para morte hospitalar por COVID-19 quando comparados aos obesos jovens. Esse efeito foi evidenciado por Hendren et al. (2021) por meio da interação entre a variável idade e obesidade na morte hospitalar por COVID-19, os achados foram de que o risco de morte era maior nos obesos com idade ≤ 50 anos, intermediário nos com idade entre 51 e 70 anos e não estatisticamente significativo para os com idade ≥ 70 anos. Nesse sentido, diferentemente da coorte inglesa (PIERNAS et al., 2022), nosso estudo devido a estratificação por idade nos permitiu concluir que os jovens (idade < 60 anos) obesos vacinados com duas

doses eram mais protegidos que os indivíduos não obesos, sendo que a redução do risco de morte foi nos obesos e não obesos de, respectivamente 70% e 50%. Para os idosos (60 anos ou mais) essa proteção foi semelhante nos obesos e não obesos. Nota-se ainda, que essa diferença de magnitude de proteção entre obesos e não obesos, nos indivíduos jovens foi mais evidente para desfecho morte, quando comparado com os desfechos UTI e VM.

No desfecho morte encontramos alta proteção, especialmente para os vacinados com duas ou três doses em todas as categorias de idade. Além disso, vacinados com a dose de reforço tenderam a menores riscos de desfechos negativos quando comparados com os que tomaram duas doses. Isso vem de encontro com outros artigos que mostraram aumento da proteção com a dose de reforço na população geral e nos obesos, sendo capaz de reduzir risco de infecção, admissão em UTI e morte (MALLAH et al., 2022; PIERNAS et al., 2022).

Para o desfecho admissão em UTI a magnitude de proteção vacinal assumem valores mais baixos e próximos entre os indivíduos obesos e não obesos. Isso pode ser explicado pelo fato de os pacientes obesos serem mais facilmente admitidos em UTI, pois estes indivíduos são em geral considerados grupo de risco e tendem a piores desfechos (PELOSI; GREGORETTI, 2010). Ao analisarmos necessidade de VM, a vacinação com duas e especialmente com 3 doses volta a impactar de maneira mais evidente na proteção dos obesos. Uma explicação plausível, para esta alteração na magnitude de proteção deve-se ao fato de que a indicação de VM basear-se em de critérios mais objetivos e universalmente aceitos pela literatura científica mundial (PISANO et al., 2021), ao passo que para indicação de admissão em UTI, essa decisão recai mais sobre uma decisão local que está por este motivo mais sujeita à subjetividade.

Em nosso estudo, a média de tempo de internação para os obesos e não obesos foi de, respectivamente, 11,9 dias (desvio-padrão de 11,2 dias) e 10,6 dias (desvio-padrão de 10,6 dias), sendo essa diferença estatisticamente significativa. Além disso, em nosso GLM ajustado encontramos que os obesos apresentam 12% maior tempo de internação que os não obesos. Isso está alinhado a estudos prévios que mostram relação entre aumento do tempo de internação com o aumento de IMC (COLLINS et al., 2022; PARAVIDINO et al., 2022). Assim, concluímos que a obesidade impacta prolongando o tempo de internação e vale ressaltar que mesmo um pequeno aumento no tempo de internação pode impactar em custos de saúde, além de reduzir a capacidade do sistema de saúde em atender a demanda de internação, especialmente nos momentos de picos de casos como nos vivenciados em pandemias (DEMARTINO et al., 2022).

Este estudo que avaliou mais de 2 milhões de internações por SRAG/COVID-19 no Brasil, mostra que a vacinação, especialmente após a segunda dose é eficaz na proteção contra desfechos graves (admissão em UTI, VM e morte) para a população geral e para o obeso. Além disso, dentre os vacinados, a magnitude de proteção é maior nos obesos jovens (idade <60 anos) quando comparados com os não obesos vacinados de mesma idade. Nosso estudo reafirma a importância da vacinação completa mais o reforço nos obesos. Esses achados podem servir de apoio a futuras políticas públicas e campanhas vacinais a fim de reduzir mortes e custos em saúde.

REFERÊNCIAS

ALKHOULI, M. et al. Sex Differences in Case Fatality Rate of COVID-19: Insights From a Multinational Registry. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, n. 8, p. 1613–1620, ago. 2020.

ANDREWS, N. et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 4, p. 340–350, 27 jan. 2022.

BAHIA, L.; SCHEFFER, M. *O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. Saúde em Debate*, v. 42, n. spe3, p. 158–171, nov. 2018.

BATTY, G. D. et al. Explaining ethnicity disparities in COVID-19 mortality: population-based, prospective cohort study. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 8 fev. 2021.

BELLO-CHAVOLLA, O. Y. et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, p. 2752–2761, 1 ago. 2020.

CACI, G. et al. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 2511, 2020.

CDC. *COVID Data Tracker: Vaccine Effectiveness*. Disponível em: <<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccine-effectiveness>>. Acesso em: 30 set. 2022.

COLLINS, W. J. et al. Association between Obesity and Length of COVID-19 Hospitalization: Unexpected Insights from the American Heart Association National COVID-19 Registry. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, v. 31, n. 3, p. 277–281, 30 set. 2022.

DE SOUZA, W. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nature Human Behaviour*, v. 4, n. 8, p. 856–865, 31 ago. 2020.

DEMARTINO, J. K. et al. Direct health care costs associated with COVID-19 in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, v. 28, n. 9, 2022.

DONINI, L. M. et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition*, v. 7, n. May, p. 1–6, 2020.

FIGLIOZZI, S. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 50, n. 10, 27 out. 2020.

GAO, M. et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 9, n. 6, p. 350–359, 1 jun. 2021.

HENDREN, N. S. et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation*, v. 143, n. 2, p. 135–144, 12 jan. 2021.

HUANG, Y. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, v. 113, p. 154378, 1 dez. 2020.

IBGE. *Atenção primária à saúde e informações antropométricas: Pesquisa Nacional de Saúde 2019*. Rio de Janeiro: [s.n.].

KARMAKAR, M.; LANTZ, P. M.; TIPIRNENI, R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 1, p. e2036462, 29 jan. 2021.

MALLAH, N. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccine booster in the general population and in subjects with comorbidities. A population-based study in Spain. *Environmental research*, v. 215, n. Pt 2, p. 114252, 10 set. 2022.

MESAS, A. E. et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS ONE*, v. 15, n. 11 November, p. 1–23, 2020.

MS. *SRAG 2021 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - Open Data*. Disponível em: <<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>>. Acesso em: 2 out. 2021.

MS. *Plano nacional de operacionalização da Vacinação contra a Covid-19*. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>>. Acesso em: 1 nov. 2022a.

MS. *Covid-19 Casos e Óbitos*. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>. Acesso em: 21 nov. 2022b.

MS. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 - PNO Português(Brasil)*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/ptbr/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>>. Acesso em: 21 nov. 2022c.

NEIDICH, S. D. et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *International Journal of Obesity*, v. 41, n. 9, p. 1324–1330, 1 set. 2017.

NG, W. H. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: A systematic review and meta-analysis. *mBio*, v. 12, n. 1, 2021.

PAICH, H. A. et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza a virus. *Obesity*, v. 21, n. 11, 2013.

PARAVIDINO, V. B. et al. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 13737, 12 ago. 2022.

PELOSI, P.; GREGORETTI, C. Perioperative management of obese patients. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, jun. 2010.

PIERNAS, C. et al. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 10, n. 8, p. 571–580, 1 ago. 2022.

PISANO, A. et al. Indications for Tracheal Intubation in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders, 1 maio. 2021.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 2600, n. 20, p. 1–12, 2021.

SANCHIS-GOMAR, F. et al. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd, 1 jul. 2020.

SANTOS, I. S.; SANTOS, M. A. B. DOS; BORGES, D. DA C. L. *Mix Público-Privado no Sistema de Saúde Brasileiro: realidade e futuro do SUS*. 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

SHERIDAN, P. A. et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *International Journal of Obesity*, v. 36, n. 8, 2012.

SILVA, N. D. J. et al. Combined association of obesity and other cardiometabolic diseases with severe COVID-19 outcomes: A nationwide cross-sectional study of 21 773 Brazilian adult and elderly inpatients. *BMJ Open*, v. 11, n. 8, 9 ago. 2021.

STEFAN, N. et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 7, p. 341–342, 23 jul. 2020.

VAN KERKHOVE, M. D. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza a (H1N1) infection: A global pooled analysis. *PLoS Medicine*, v. 8, n. 7, 2011.

WANG, Y. et al. The association between obesity and ICU admission among COVID-19 patients: A meta-analysis of adjusted risk estimates. *American Journal of Emergency Medicine* W.B. Saunders, 1 jun. 2022.

WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. World Health Organization technical report series. [s.l: s.n.].

WHO. *Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac Interim guidance*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>>.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020.

ZHENG, C. et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 114, p. 252–260, 1 jan. 2022.

ZHOU, Y. et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 99, n. January, p. 47–56, out. 2020.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese reforça o protagonismo que a obesidade possui no risco de morte por COVID-19, além disso reafirma o quanto a vacina tem mudado a história da doença e o quão importante e necessário é repensar a estratégia vacinal e entendê-la como algo dinâmico e que precisa ser revisto e atualizado assim que novas evidências surgem.

Mostramos, nesse trabalho, que a obesidade é um importante fator de risco para desfechos graves como morte por COVID-19, admissão em UTI e necessidade de VM e que a vacina desempenha papel fundamental na redução dos riscos para esses desfechos.

No manuscrito 1 foi explorada a relação entre obesidade e idade de pacientes internados com COVID-19. Obteve-se como resultados que, para os indivíduos mais velhos, a idade modifica o efeito da obesidade na morte por COVID-19. Esse efeito, chamado efeito paradoxal também foi observado em estudos com outras doenças crônicas. Assim como encontrado na literatura, nossos achados apontam para o não incremento no risco de morte por COVID-19 nos indivíduos obesos idosos quando comparados aos idosos de peso normal. Esse primeiro manuscrito reforça a importância em considerar o status vacinal quando se deseja

medir risco de morte por COVID-19, em especial ao observar a diferença no risco de morte no grupo vacinado e não vacinado.

O segundo manuscrito explora desfechos como mortalidade hospitalar, admissão em UTI e necessidade de VM, além de investigar o impacto da diferença entre o número de doses da vacina. Esse trabalho tem como principal contribuição a comparação da magnitude de proteção vacinal entre indivíduos obesos e não obesos. Os resultados encontrados nesse manuscrito contrariam a hipótese de que os obesos respondem menos ao efeito da vacina. Dentre os indivíduos menores de 60 anos e que tomaram duas doses da vacina, a proteção foi maior nos obesos, quando comparado como os não obesos. Vale ressaltar que são poucos os estudos que exploram a diferença da proteção vacinal entre obesos e população não obesa e que quando exploram, não estratificam pela idade, não sendo possível verificar esse efeito.

Nesse sentido, esse estudo contribui para guiar políticas públicas de gestão da pandemia e colaborar com construção de uma estratégia vacinal ainda mais assertiva. Um ajuste importe na atual estratégia seria a inclusão da população obesa entre os grupos de prioridade para a dose de reforço, pois a obesidade mostrou-se efetiva ao reduzir de maneira expressiva o risco de desfechos negativos nesse grupo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDRIDGE, R. W. et al. *Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data.* 2020.

ALKHOULI, M. et al. Sex Differences in Case Fatality Rate of COVID-19: Insights From a Multinational Registry. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, n. 8, p. 1613–1620, ago. 2020.

ANDREWS, N. et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 4, p. 340–350, 27 jan. 2022a.

ANDREWS, N. et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 4, p. 340–350, 27 jan. 2022b.

BADEN, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 5, p. 403–416, 4 fev. 2021.

BAHIA, L.; SCHEFFER, M. O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. *Saúde em Debate*, v. 42, n. spe3, p. 158–171, nov. 2018.

BATTY, G. D. et al. Explaining ethnicity disparities in COVID-19 mortality: population-based, prospective cohort study. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 8 fev. 2021.

BEI-FAN, Z. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, v. 11 Suppl 8, p. S685–S693, 2002.

BELLO-CHAVOLLA, O. Y. et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, p. 2752–2761, 1 ago. 2020.

BIOTECH, J. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee February 26, 2021 Meeting Briefing Document-FDA*. [s.l: s.n.].

BRAY, I.; GIBSON, A.; WHITE, J. Coronavirus disease 2019 mortality: a multivariate ecological analysis in relation to ethnicity, population density, obesity, deprivation and pollution. *Public Health*, v. 185, p. 261–263, 1 ago. 2020.

CACI, G. et al. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 2511, 2020.

CDC. *The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China*, 2020. [s.l: s.n.].

CDC. *Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Race/Ethnicity*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-race-ethnicity.html>>. Acesso em: 20 fev. 2021.

CDC. *COVID Data Tracker: Vaccine Effectiveness*. Disponível em: <<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccine-effectiveness>>. Acesso em: 30 set. 2022a.

CDC. *People with Certain Medical Conditions CDC*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>>. Acesso em: 21 nov. 2022b.

CHANDA, D. et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness Against Progression to In-Hospital Mortality in Zambia, 2021–2022. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 9, n. 9, 2 set. 2022.

COLLINS, W. J. et al. Association between Obesity and Length of COVID-19 Hospitalization: Unexpected Insights from the American Heart Association National COVID-19 Registry. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, v. 31, n. 3, p. 277–281, 30 set. 2022.

CUMMINGS, M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, n. 10239, p. 1763–1770, jun. 2020.

DE OLIVEIRA LIMA, H. et al. Coronavirus disease-related in-hospital mortality: a cohort study in a private healthcare network in Brazil. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 6371, 16 abr. 2022.

DE SOUZA, W. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nature Human Behaviour*, v. 4, n. 8, p. 856–865, 31 ago. 2020.

DEMARTINO, J. K. et al. Direct health care costs associated with COVID-19 in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, v. 28, n. 9, 2022.

DESSIE, Z. G.; ZEWOTIR, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

DIXON, A. E.; PETERS, U. *The effect of obesity on lung function. Expert Review of Respiratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd. 2 set. 2018.

DONINI, L. M. et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition*, v. 7, n. May, p. 1–6, 2020.

DREFAHL, S. et al. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 5097, 9 dez. 2020.

DRUCKER, D. J. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metabolism*, jan. 2021.

ELLIOTT, J. et al. COVID-19 mortality in the UK Biobank cohort: revisiting and evaluating risk factors. *European journal of epidemiology*, v. 36, n. 3, p. 299–309, 15 mar. 2021.

FALSEY, A. R. et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 25, p. 2348–2360, 16 dez. 2021.

FERNANDEZ-BUSTAMANTE, A.; REPINE, J. E. Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulmon Resp Med*, v. 3, p. 144, 2013.

FIGLIOZZI, S. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 50, n. 10, 27 out. 2020.

FLEGAL, K. M. et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, v. 315, n. 21, p. 2284, 2016.

FÖLDI, M. et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, v. 21, n. 10, p. 1–9, 19 out. 2020.

GAO, M. et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 9, n. 6, p. 350–359, 1 jun. 2021.

GOMES, D. C. K. et al. Trends in obesity prevalence among Brazilian adults from 2002 to 2013 by educational level. *BMC public health*, v. 19, n. 1, p. 965, 2019.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020.

HAJIZADEH, M.; KAREN CAMPBELL, M.; SARMA, S. Socioeconomic inequalities in adult obesity risk in Canada: Trends and decomposition analyses. *European Journal of Health Economics*, v. 15, n. 2, p. 203–221, 31 mar. 2014.

HAMER, M. et al. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 184–187, 2020.

HENDREN, N. S. et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation*, v. 143, n. 2, p. 135–144, 12 jan. 2021.

HIGHAM, A.; SINGH, D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity*, v. 28, n. 9, p. 1586–1589, 1 set. 2020.

HUANG, Y. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 113, p. 154378, 2020a.

HUANG, Y. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, v. 113, p. 154378, 1 dez. 2020b.

IBGE. *Atenção primária à saúde e informações antropométricas: Pesquisa Nacional de Saúde 2019*. Rio de Janeiro: [s.n.].

IOANNOU, G. N. et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA network open*, v. 3, n. 9, p. e2022310, 1 set. 2020.

JAKOB, C. E. M. et al. First results of the “Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)”. *Infection*, v. 49, n. 1, p. 63–73, 1 fev. 2021.

JANKOVI, S. et al. Association of socioeconomic status measured by education, and cardiovascular health: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*, v. 4, n. 7, p. e005222–e005222, 15 jul. 2014.

JARA, A. et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 10, p. 875–884, 2 set. 2021.

JHU. *Mortality Analyses - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

KARMAKAR, M.; LANTZ, P. M.; TIPIRNENI, R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 1, p. e2036462, 29 jan. 2021.

KLANG, E. et al. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity*, v. 28, n. 9, p. 1595–1599, 1 set. 2020.

- LEVIN, A. T. et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European journal of epidemiology*, v. 35, n. 12, p. 1123–1138, 1 dez. 2020.
- LI, X. et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, v. 106, n. 15, p. 1142–1147, 1 ago. 2020.
- LOPEZ BERNAL, J. et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 7, p. 585–594, 12 ago. 2021.
- LOUIE, J. K. et al. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza a (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 3, p. 301–312, 2011.
- LUO, L. et al. The potential association between common comorbidities and severity and mortality of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. 2020a.
- LUO, L. et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts. *medRxiv*, 2020b.
- MAGEN, O. et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 17, p. 1603–1614, 28 abr. 2022.
- MALAVAZOS, A. E. et al. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity*. Blackwell Publishing Inc., 1 jul. 2020.
- MALLAH, N. et al. Effectiveness of COVID-19 vaccine booster in the general population and in subjects with comorbidities. A population-based study in Spain. *Environmental research*, v. 215, n. Pt 2, p. 114252, 10 set. 2022.
- MESAS, A. E. et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS ONE*, v. 15, n. 11 November, p. 1–23, 2020.
- MS. *Diário oficial da união: portaria nº 1.792, de 17 de julho de 2020*. Diário Oficial da União, 2020a.
- MS. *VIGITEL Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf>.
- MS. *Boletim Epidemiológico 01 - Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)*. Boletim Epidemiológico. Brasília: [s.n.].
- MS. *Boletim Epidemiológico 06 - Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)*. Boletim Epidemiológico. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/03/BE6-Boletim-Especial-do-COE.pdf>>.

MS. *Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019*. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/svs>>.

MS. *Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.saude.gov.br>.

MS. *SRAG 2021 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - Open Data*. Disponível em: <<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>>. Acesso em: 2 out. 2021b.

MS. *Plano nacional de operacionalização da Vacinação contra a Covid-19*. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19>>. Acesso em: 1 nov. 2022a.

MS. *Coronavírus Brasil*. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 20 nov. 2022b.

MS. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 – PNO Português (Brasil)*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19>>. Acesso em: 21 nov. 2022c.

MS. *Covid-19 Casos e Óbitos*. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>. Acesso em: 21 nov. 2022d.

NEIDICH, S. D. et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *International Journal of Obesity*, v. 41, n. 9, p. 1324–1330, 1 set. 2017.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, v. 384, n. 9945, p. 766–781, 2014.

NG, W. H. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: A systematic review and meta-analysis. *mBio*, v. 12, n. 1, 2021.

NOOR, F. M.; ISLAM, M. M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Community Health*, v. 45, n. 6, p. 1270–1282, 1 dez. 2020.

OECD. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies*. Paris: OECD Publishing, 2019.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS data brief*, n. 219, p. 1–8, 2015.

PAICH, H. A. et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza A virus. *Obesity*, v. 21, n. 11, 2013.

PARAVIDINO, V. B. et al. High discrepancies in the mortality of hospitalized patients with COVID-19 in the two most economically important states in Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, 2021

PARAVIDINO, V. B. et al. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 13737, 12 ago. 2022.

PELOSI, P.; GREGORETTI, C. *Perioperative management of obese patients. Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, jun. 2010.

PERAZZO, H. et al. In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. 2022.

PERES, I. T. et al. Sociodemographic factors associated with COVID-19 in-hospital mortality in Brazil. *Public Health*, v. 192, p. 15–20, 1 jan. 2021.

PES, G. M. et al. Overweight: A protective factor against comorbidity in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 19, 2019.

PIERNAS, C. et al. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 10, n. 8, p. 571–580, 1 ago. 2022.

PISANO, A. et al. Indications for Tracheal Intubation in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders, 1 maio 2021.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020.

POPKIN, B. M. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*, v. 21, n. 11, p. 1–17, 2020.

POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews*, v. 70, n. 1, p. 3–21, 2012.

PRICE-HAYWOOD, E. G. et al. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 26, p. 2534–2543, 25 jun. 2020.

RAEISI, T. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 1 abr. 2022.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 2600, n. 20, p. 1–12, 2021.

RECALDE, M. et al. Body mass index and risk of COVID-19 diagnosis, hospitalisation, and death: A population-based multi-state cohort analysis including 2,524,926 people in Catalonia, Spain. *medRxiv*. 28 nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.11.25.20237776>>. Acesso em: 19 fev. 2021

REN, L.-L. et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human. *Chinese Medical Journal*, v. 133, n. 9, p. 1015–1024, maio 2020.

RICARDO J. JOSÉ; ARI MANUEL. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Adult Respiratory Distress Syndrome? *Obesity*. Blackwell Publishing Inc. 1 maio 2020.

RODRIGUEZ, F. et al. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes for Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*, p. CIRCULATIONAHA.120.052278, 17 nov. 2020.

SADOFF, J. et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 23, p. 2187–2201, 10 jun. 2021.

SANCHIS-GOMAR, F. et al. *Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide*. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd, , 1 jul. 2020.

SANTOS, I. S.; SANTOS, M. A. B. DOS; BORGES, D. DA C. L. *Mix Público-Privado no Sistema de Saúde Brasileiro: realidade e futuro do SUS*. 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S.; RYO, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, v. 323, n. 22, p. 2249, 9 jun. 2020.

SHERIDAN, P. A. et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *International Journal of Obesity*, v. 36, n. 8, 2012.

SILVA, N. D. J. et al. Combined association of obesity and other cardiometabolic diseases with severe COVID-19 outcomes: A nationwide cross-sectional study of 21 773 Brazilian adult and elderly inpatients. *BMJ Open*, v. 11, n. 8, 9 ago. 2021.

SINGH, R. et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A., 3 jun. 2022.

SPECCHIA, M. L. et al. Economic impact of adult obesity on health systems: A systematic review. *European Journal of Public Health*, v. 25, n. 2, p. 255–262, 2015.

STEFAN, N. et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 7, p. 341–342, 23 jul. 2020.

STOKES, E. K. et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reporting-pui.html>>.

TAN, S. et al. Homologous and Heterologous Vaccine Boost Strategies for Humoral and Cellular Immunologic Coverage of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *medRxiv*, 30 dez. 2021.

TANRIOVER, M. D. et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*, v. 398, n. 10296, p. 213–222, 17 jul. 2021.

VAHIDY, F. S. et al. Racial and ethnic disparities in SARS-CoV-2 pandemic: analysis of a COVID-19 observational registry for a diverse US metropolitan population. *BMJ Open*, v. 10, n. 8, p. e039849, 11 ago. 2020.

VAN KERKHOVE, M. D. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: A global pooled analysis. *PLoS Medicine*, v. 8, n. 7, 2011.

VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, v. 397, n. 10269, p. 99–111, jan. 2021.

WANG, Y. et al. The association between obesity and ICU admission among COVID-19 patients: A meta-analysis of adjusted risk estimates. *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders, 1 jun. 2022.

WARD, Z. J. et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 25, p. 2440–2450, 19 dez. 2019.

WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. World Health Organization technical report series. [s.l.: s.n.].

WHO. *Obesity and overweight*. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 9 fev. 2021a.

WHO. *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Evidence Assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 vaccine*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021_critical-evidence_sinovac.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2022b.

WHO. *Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac Interim guidance*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials.>>.

WHO. *Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine*. 6 jun. 2022b.

WHO. *Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials.>>.

WHO. *Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 20 nov. 2022d.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020.

YU, C. et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 59, n. 2, p. 168–175, ago. 2020.

ZHENG, C. et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 114, p. 252–260, 1 jan. 2022.

ZHOU, Y. et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 99, n. January, p. 47–56, out. 2020.

ZIMMERMANN, I. R. et al. Trends in COVID-19 case-fatality rates in Brazilian public hospitals: A longitudinal cohort of 398,063 hospital admissions from 1st March to 3rd October 2020. *PLoS ONE*, v. 16, n. 7 July, 1 jul. 2021.

ANEXO A - Ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizado. Versão de 27/07/2020


Nº

CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): indivíduo com *SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no SIVEP-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.

1	Data do preenchimento da ficha de notificação:		2	Data de 1ºs sintomas		
3	UF: ___ ___ ___	4	Município: _____	Código (IBGE): ___ ___ ___ ___ ___ ___		
5	Unidade de Saúde: _____			Código (CNES): ___ ___ ___ ___ ___ ___		
6	Tem CPF? ___ 1-Sim 2-Não		7	CPF: ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___		
8	Estrangeiro ___ 1-Sim 2-Não					
9	Cartão Nacional de Saúde (CNS): ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___ ___					
10	Nome: _____			11	Sexo: ___ 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign	
12	Data de nascimento: ___ ___ ___		13	(Ou) Idade: ___ ___ ___	14	Gestante: ___
			1-Dia 2-Mês 3-Ano ___			
15	Raça/Cor: ___ 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado					
16	Se indígena, qual etnia? _____					
17	É membro de povo ou comunidade tradicional? ___ 1-Sim 2-Não			18	Se sim, qual? _____	
19	Escolaridade: ___ 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado					
20	Ocupação: _____		21	Nome da mãe: _____		
22	CEP: ___ ___ ___ ___ ___ ___					
23	UF: ___ ___	24	Município: _____	Código (IBGE): ___ ___ ___ ___ ___ ___		
25	Bairro: _____		26	Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____		
			27	Nº: _____		
28	Complemento (apto, casa, etc...): _____		29	(DDD) Telefone: ___ ___ ___ ___ ___ ___		
30	Zona: ___ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado		31	País: (se residente fora do Brasil) _____		
32	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? ___ 1-Sim 2-Não 9-ignorado					
33	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? ___ 1-Sim 2-Não 9-ignorado					
34	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-ignorado ___ Febre ___ Tosse ___ Dor de garganta ___ Dispneia ___ Desconforto Respiratório ___ Saturação O ₂ < 95% ___ Diarreia ___ Vômito ___ Dor abdominal ___ Fadiga ___ Perda do olfato ___ Perda do paladar ___ Outros _____					
35	Possui fatores de risco/comorbidades? ___ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X)					
		___ Puérpera (até 45 dias do parto)		___ Doença Cardiovascular Crônica		
		___ Síndrome de Down		___ Doença Hepática Crônica		
		___ Diabetes mellitus		___ Asma		
		___ Imunodeficiência/Imunodepressão		___ Outra Pneumopatia Crônica		
		___ Doença Renal Crônica		___ Obesidade, IMC ___		
		___ Outros _____				
36	Recebeu vacina COVID-19? ___ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		37	Se recebeu vacina COVID-19, informar: Data da 1ª dose: ___ ___ ___ Data da 2ª dose: ___ ___ ___		
38	Fabricante vacina COVID-19: _____		39	Lote da vacina COVID-19: Lote 1ª Dose _____ Lote 2ª Dose _____		
40	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? ___ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		41	Data da vacinação: ___ ___ ___		
Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? ___ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: ___ ___ ___ a mãe amamenta a criança? ___ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						
Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: ___ ___ ___ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores) Data da 1ª dose: ___ ___ ___ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez) Data da 2ª dose: ___ ___ ___ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)						

Dados de Atendimento	39	Usou antiviral para gripe? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	40	Qual antiviral? __ 1-Osetamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	41	Data início do tratamento _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
	42	Houve internação? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Data da internação por SRAG: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	44	UF de internação: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
	45	Município de internação: _____	Código (IBGE): _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
	46	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
	47	Internado em UTI? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	48	Data da entrada na UTI: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	49	Data da saída da UTI: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
	50	Uso de suporte ventilatório: __ 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	51	Raio X de Tórax: __ 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	52	Data do Raio X: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
	53	Aspecto Tomografia __ 1-Típico COVID-19 2-Indeterminado COVID-19 3- Atípico COVID-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro 6-Não realizado 9-Ignorado	54	Data da tomografia: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
55	Coletou amostra __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	56	Data da coleta: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	57	Tipo de amostra: __ 1-Secção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado	
Dados Laboratoriais	58	Nº Requisição do GAL: _____	59	Tipo do teste para pesquisa de antígenos virais: __ 1-Imunofluorescência (IF) 2- Teste rápido antigênico		
	60	Data do resultado da pesquisa de antígenos: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	61	Resultado da Teste antigênico: __ 1-positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado		
	62	Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____	Código (CNES): _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
	63	Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? __ 1-Influenza A 2-Influenza B Positivo para outros vírus? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) __ SARS-CoV-2 __ Vírus Sincial Respiratório __ Parainfluenza 1 __ Parainfluenza 2 __ Parainfluenza 3 __ Adenovírus __ Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	64	Resultado da RT- PCR/outro método por Biologia Molecular: __ 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	65	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
	66	Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? __ 1-Influenza A 2-Influenza B Influenza A, qual subtipo? __ 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? __ 1-Victoria 2-Yamagatha 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) __ SARS-CoV-2 __ Vírus Sincial Respiratório __ Parainfluenza 1 __ Parainfluenza 2 __ Parainfluenza 3 __ Parainfluenza 4 __ Adenovírus __ Metapneumovírus __ Bocavírus __ Rinovírus __ Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	67	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____	Código (CNES): _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
	68	Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2: __ 1- Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado	69	Data da coleta: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
	70	Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2: __ 1-Teste rápido 2-Elisa 3- Quimiluminescência 4- Outro, qual? _____ Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: __ IgG __ IgM __ IgA 1-Positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9 Ignorado	71	Data do resultado: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
	Conclusão	72	Classificação final do caso: __ 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado 5-SRAG por COVID-19	73	Critério de Encerramento: __ 1- Laboratorial 2- Clínico Epidemiológico 3- Clínico 4- Clínico-Imagem	
74		Evolução do Caso: __ 1-Cura 2-Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado	75	Data da alta ou óbito: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	76	Data do Encerramento: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
77	Número D.O: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ - _ _					
78	OBSERVAÇÕES:					
79	Profissional de Saúde Responsável: _____	80	Registro Conselho/Matrícula: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			

ANEXO B - Ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizado. Versão de 07/10/2021

		Nº						
 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE				SIVEP-Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO - 07/10/2021				
CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo com *SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O2 menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no SIVEP-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.								
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:			2	Data de 1ªs sintomas			
3	UF:	4	Município: _____	Código (IBGE):				
5	Unidade de Saúde: _____			Código (CNES):				
6	Tem CPF? 1-Sim 2-Não			7	CPF:			
8	Estrangeiro 1-Sim 2-Não							
9	Cartão Nacional de Saúde (CNS):							
10	Nome: _____				11	Sexo: 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign		
12	Data de nascimento:			13	(Ou) Idade:			
				1-Dia 2-Mês 3-Ano		14	Gestante:	
				1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre		4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não		
15	Raça/Cor: 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado							
16	Se indígena, qual etnia? _____							
17	É membro de povo ou comunidade tradicional? 1-Sim 2-Não				18	Se sim, qual? _____		
19	Escolaridade: 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado							
20	Ocupação: _____			21	Nome da mãe: _____			
22	CEP: -							
23	UF:	24	Município: _____	Código (IBGE):				
25	Bairro: _____		26	Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____		27	Nº: _____	
28	Complemento (apto, casa, etc...): _____			29	(DDD) Telefone: _____			
30	Zona: 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado			31	País: (se residente fora do Brasil) _____			
32	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? 1-Sim 2-Não 9-ignorado							
33	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? 1-Sim 2-Não 3- Outro, qual _____ 9-ignorado							
34	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-ignorado Febre Tosse Dor de Garganta Dispneia Desconforto Respiratório Saturação O ₂ < 95% Diarreia Vômito Dor abdominal Fadiga Perda do olfato Perda do paladar Outros _____							
35	Possui fatores de risco/comorbidades? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) <input type="checkbox"/> Puérpera (até 45 dias do parto) <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC <input type="checkbox"/> Outros _____							
36	Recebeu vacina COVID-19? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			37	Se recebeu vacina COVID-19, informar: Data da 1ª dose: Data da 2ª dose:			
38	Fabricante vacina COVID-19: _____			39	Lote da vacina COVID-19: Lote 1ª Dose _____ Lote 2ª Dose _____			
40	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			41	Data da vacinação: _____			
Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data:						a mãe amamenta a criança? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
Se >= 6 meses e <= 8 anos:								
Data da dose única 1/1: (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)								
Data da 1ª dose: (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)								
Data da 2ª dose: (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)								

Dados de Atendimento	42	Usou antiviral para gripe? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Qual antiviral? _ _ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	44	Data início do tratamento: _ _ _ _ _ _		
	45	Houve internação? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	46	Data da internação por SRAG: _ _ _ _ _ _	47	UF de internação: _ _		
	48	Município de internação: _____	Código (IBGE): _ _ _ _ _ _					
	49	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): _ _ _ _ _ _					
	50	Internado em UTI? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	51	Data da entrada na UTI: _ _ _ _ _ _	52	Data da saída da UTI: _ _ _ _ _ _		
	53	Uso de suporte ventilatório: _ _ 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	54	Raio X de Tórax: _ _ 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	55	Data do Raio X: _ _ _ _ _ _		
	56	Aspecto Tomografia _ _ 1-Típico covid-19 2-Indeterminado covid-19 3-Atípico covid-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro 6-Não realizado 9-Ignorado	57 Data da tomografia: _ _ _ _ _ _					
	58	Coletou amostra _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	59	Data da coleta: _ _ _ _ _ _	60	Tipo de amostra: _ _ 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado		
Dados Laboratoriais	61	Nº Requisição do GAL: _____		62	Tipo do teste para pesquisa de antígenos virais: _ _ 1-Imunofluorescência (IF) 2-Teste rápido antigênico			
	63	Data do resultado da pesquisa de antígenos: _ _ _ _ _ _		64	Resultado da Teste antigênico: _ _ 1-positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado			
	65	Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____		Código (CNES): _ _ _ _ _ _				
	66	Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? _ _ 1-Influenza A 2-Influenza B Positivo para outros vírus? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) _ _ SARS-CoV-2 _ _ Vírus Sincicial Respiratório _ _ Parainfluenza 1 _ _ Parainfluenza 2 _ _ Parainfluenza 3 _ _ Adenovírus _ _ Outro vírus respiratório, especifique: _____						
	67	Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _ _ 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado		68	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _ _ _ _ _ _			
	69	Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? _ _ 1-Influenza A 2-Influenza B Influenza A, qual subtipo? _ _ 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? _ _ 1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) _ _ SARS-CoV-2 _ _ Vírus Sincicial Respiratório _ _ Parainfluenza 1 _ _ Parainfluenza 2 _ _ Parainfluenza 3 _ _ Parainfluenza 4 _ _ Adenovírus _ _ Metapneumovírus _ _ Bocavírus _ _ Rinovírus _ _ Outro vírus respiratório, especifique: _____						
	70	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____		Código (CNES): _ _ _ _ _ _				
	71	Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2: _ _ 1-Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado			72	Data da coleta: _ _ _ _ _ _		
	73	Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2: _ _ 1-Teste rápido 2-Elisa 3- Quimiluminescência 4-Outro, qual? _____			74	Data do resultado: _ _ _ _ _ _		
	Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: _ _ IgG _ _ IgM _ _ IgA 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9-Ignorado							
Conclusão	75	Classificação final do caso: _ _ 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual 4-SRAG não especificado 5-SRAG por covid-19			76	Critério de Encerramento: _ _ 1-Laboratorial 2-Clinico Epidemiológico 3-Clinico 4-Clinico-Imagem		
	77	Evolução do Caso: _ _ 1-Cura 2-Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado		78	Data da alta ou óbito: _ _ _ _ _ _		79	Data do Encerramento: _ _ _ _ _ _
80 Número D.O: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _								
81 OBSERVAÇÕES:								
82 Profissional de Saúde Responsável: _____				83 Registro Conselho/Matrícula: _ _ _ _ _ _ _ _				