



FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE – FPS

TÍTULO: EFEITO PROTETOR ENTRE O SEXO MASCULINO E FEMININO DAS VACINAS PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19: UMA COORTE RETROSPECTIVA OBSERVACIONAL.

Projeto apresentado como pré-requisito
para conclusão de curso de medicina na
Faculdade Pernambucana de Saúde

Aluna: Giovanna Maria Silva Cicolo

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Jorge Costa

Coorientadora: Mariana Menezes Costa

Linha de Pesquisa: Cuidados intensivos no ciclo vital.

RECIFE, 2023

Lista de autores e suas respectivas funções

Estudante candidata: Giovanna Maria Silva Cicolo

Função: Estudante de Medicina da FPS (12º Período).

Telefone: (81) 99727-3186

E-mail: gi.cicolo@hotmail.com

Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde FPS - IMIP

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Jorge Costa

Função: Docente permanente do programa de Pós-graduação *strictu sensu* em Saúde Integral do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP; Pós-doutorado em Medicina Translacional pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

Local de Atuação: Médico pneumologista e broncoscopista do IMIP

E-mail: guibacosta03@gmail.com

Telefone: (81)9.9234-1341

Coorientadora: Mariana Menezes Costa

Função: Mestranda em Saúde Integral pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP.

Local de Trabalho: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP.

Email: marianamcosta1@hotmail.com

Telefone: (81) 9.9166-4723

SUMÁRIO

1.RESUMO	4
2.INTRODUÇÃO	5
3.MÉTODOS	6
3.1.DESENHO DO ESTUDO	6
3.2.ANÁLISES ESTATÍSTICAS	7
4.RESULTADOS	8
5.DISCUSSÃO	10
6.REFERÊNCIAS	14
APÊNDICE 1	16
APÊNDICE 2	18
APÊNDICE 3	19
ANEXO 1	20

RESUMO

Introdução: A identificação de grupos de pacientes com melhor resposta vacinal pode ser de elevada relevância para a tomada de decisão de políticas de saúde pública para controle da COVID-19. **Objetivo:** avaliar a frequência de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI), taxa de mortalidade e sobrevida de 28 dias entre pacientes do sexo masculino versus feminino em pacientes não vacinados e vacinados antes da hospitalização por COVID-19.

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado com dados de paciente internados em um hospital de referência, entre julho de 2020 e junho de 2022 na cidade do Recife, Brasil. **Resultados:** Assim, 1.921 pacientes foram analisados neste estudo.

Sendo 886 (46,1%) do sexo feminino. As mulheres eram mais idosas ($63,8 \pm 16$ versus $60,8 \pm 15,7$; $p < 0,001$), viviam sem companheiro (87.5% vs 74.1%; $p < 0,001$) quando comparados aos homens. Houve efeito protetor das vacinas em ambos os grupos, embora não evidenciam diferenças significativas em termos de gravidade, mortalidade e/ou sobrevida entre os grupos do sexo masculino e feminino, mesmo entre pacientes internados vacinados ou não-vacinados. Doses acumulativas das vacinas foram efetivas em reduzir frequência de admissão na UTI, uso de VMI e mortalidade intra-hospitalar.

Conclusão: as vacinas contra a COVID-19 foram efetivas em reduzir mortalidade, necessidade de admissão em UTI e uso de VMI em pacientes hospitalizados por COVID-19, inclusive apresentando efeito acumulativo protetor à medida que novas doses foram aplicadas, independentemente do gênero dos pacientes.

Palavras-chaves: COVID-19; vacinação; gênero; ventilação mecânica; mortalidade intra-hospitalar; sobrevida.

INTRODUÇÃO

Em 2020, a Organização Mundial da saúde (OMS) decretou a instalação de uma nova pandemia causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-COV-2), que afetou a saúde globalmente. Até 21 de setembro de 2023, mais de 770 milhões de casos e com quase 7 milhões de mortes, letalidade de 1%, a nível mundial causada pela Doença coronavírus 2019 (COVID-19). No Brasil, para este mesmo período mais de 37 milhões de casos, com mais de 700 mil óbitos confirmados, letalidade de (1,9%).[1] Pacientes hospitalizados se caracterizaram por maior gravidade, maior mortalidade e conseqüentemente os de maiores custos aos sistemas de saúde no Brasil e no mundo.[2-4]

A COVID-19 apresenta características distintas entre os pacientes do sexo masculino e feminino.[5] A doença aguda parece ser mais grave e de maior mortalidade em pacientes no sexo masculino, enquanto a síndrome pós-covid parece ser mais frequente em pacientes do sexo feminino. Como também, parece haver diferenças entre os sexos na eficácia ou efetividade das vacinas contra a COVID-19.[6, 7] Após duas doses de vacinação com BNT162b2, houve uma resposta favorável de anticorpos foi comprovada em japoneses saudáveis, especialmente entre pacientes jovens e do sexo feminino.[8] Assim, identificar grupos de pacientes que apresentem melhor resposta clínica após programa de vacinação contra COVID-19 é fundamental para otimizar políticas de saúde públicas, e as estas diferenças entre os sexos não tem sido devidamente esclarecida em pacientes hospitalizados.

No Brasil, Programa Nacional de Imunizações (PNI) para COVID-19 foi iniciado em janeiro de 2021, com grupos prioritários de idosos, profissionais de saúde de linha de frente e pacientes com comorbidades crônicas, com quase 513 milhões de doses administradas até junho 2023.[1] Assim, este estudo propõe avaliar a frequência de

admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI), taxa de mortalidade e sobrevida de 28 dias entre pacientes do sexo masculino versus feminino em pacientes não vacinados e vacinados antes da hospitalização por

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado com análise de prontuários de paciente internados em um hospital de referência, Hospital Alfa, com 100 leitos de UTI e 200 leitos de enfermaria para pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19. O estudo avaliou pacientes hospitalizados entre julho de 2020 e junho de 2022 na cidade do Recife, Brasil.

Todos os pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 foram elegíveis para este estudo. Os pacientes incluídos tinham 18 anos de idade ou mais e com teste confirmado positivo para COVID-19 através da reação em cadeia polimerase em tempo real (RT-PCR). Os pacientes vacinados após hospitalização ou com dados ausentes sobre vacinação contra COVID-19 foram excluídos. Aos dados demográficos e clínicos foram catalogados do prontuário eletrônico dos pacientes não vacinados (2020) e vacinados com múltiplas e diferentes doses (2021 e 2022), enquanto os dados de vacinação foram obtidos após atualização em dezembro de 2022, a partir do nome, data de nascimento e nome da mãe de cada paciente elegível, usando o banco de dados da SES-PE sobre vacinação.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: sexo feminino versus sexo masculino. O desfecho primário foi a mortalidade intra-hospitalar. Os desfechos secundários foram a frequência de internamento em UTI e o uso VMI. Os pacientes incluídos foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito.

Os seguintes dados demográficos e variáveis epidemiológicas foram avaliados: idade, faixa etária (<60, >60), etnia (branca e outras), nível de escolaridade (até o ensino médio e ensino médio para cima) estado civil (solteiro [divorciado, solteiro, viúvo] versus casado [casado, convive com parceiro]), comorbidades (obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença neurológica crônica, doença hematológica crônica, doença cardíaca crônica, doença hepática crônica, pneumopatia crônica, tromboembolismo pulmonar, imunodeficiência/ imunodepressão, câncer, hemodiálise e síndrome congênita), admissão em UTI, suporte ventilatório invasivo, mortalidade em pacientes com suporte ventilatório invasivo, mortalidade em pacientes internados em UTI e mortalidade hospitalar.

Os pesquisadores comprometem-se individual e coletivamente a seguir as normas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e o comitê de ética do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira revisou e aprovou esta pesquisa (CAAE: 34637720.5.0000.5201). Por se tratar de dados retrospectivos de prontuários de pacientes foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) do projeto âncora e por não haver uma nova necessidade de intervenção aos pacientes elegíveis a presente pesquisa irá solicitar a dispensa do TCLE.

Análises estatísticas

Uma análise descritiva da população do estudo será realizada por meio de medidas tendencias central para variáveis contínuas e distribuições de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. O teste “*t*” *student* será utilizado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste qui-quadrado será realizado para comparar variáveis categóricas.

Uma análise de regressão logística será realizada para explorar associações entre as variáveis, com ênfase no estado de vacinação de cada paciente e o risco de morte. Variáveis que mostraram uma associação com os resultados no modelo univariado ($p < 0,15$) foram testadas sequencialmente em um modelo multivariado, começando pela variável mais fortemente associada ao risco de morte e continuando até que nenhuma outra variável alcançasse significância. Variáveis com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativo no modelo multivariado.

O Método Kaplan-Meier foi utilizado para avaliar a sobrevivência dentro de 28 dias em pacientes internados vacinados com um, dois ou três doses de vacina versus pacientes não vacinados, usando o teste log-rank para avaliar diferenças entre as curvas. As diferenças foram consideradas significativas em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período de coleta, 3.930 pacientes hospitalizados no Hospital Alfa tiveram teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo confirmada. Dentre eles, 1.044 foram excluídos por não ser possível identificar dados de vacinação, e 965 por terem sido vacinados após a hospitalização. Assim, 1.921 pacientes foram incluídos neste estudo. Sendo 886 (46,1%) do sexo feminino e 1.035 (53,9%) do sexo masculino.

A média de idade de todos os pacientes nesse estudo foi de $62,21 \pm 16$ anos. A maioria eram de raça negra ou parda (71,2%), bom nível escolaridade (52,5%), e viviam sem companheiros. (80,3%). Quanto a gravidade, 67,2% dos pacientes foram admitidos em UTI, 45,1% necessitaram VMI, e a mortalidade hospitalar geral foi de 48,7%. A maior taxa de óbito foi observada em pacientes sob VMI (89,2%) a admitidos na UTI (68,3%).

Quanto a vacinação, 48,2% dos pacientes não foram vacinados, 51,8% tomaram a primeira dose, 44,2% tomaram segunda dose e 24,6%, terceira dose. Tabela 1.

As mulheres eram mais idosas ($63,8 \pm 16$ versus $60,8 \pm 15,7$; $p < 0,001$), viviam sem companheiro (87,5% vs 74,1%; $p < 0,001$) quando comparados aos homens. Quanto às comorbidades, as mulheres eram mais frequentemente portadoras de hipertensão (58,1% vs 49,6%; $p < 0,001$), obesidade (41,2% vs 27,3%; $p < 0,001$), diabetes (34,7% versus 29,3%; $p = 0,012$) e pneumopatia crônica (8,5% vs. 6,1%; $p = 0,044$) do que os homens. Os homens tinham mais doença renal crônica (11% vs. 7%; $p = 0,002$) e doença hepática crônica que as mulheres (2% vs. 0,9%; $p = 0,044$). Não houve relevância estatística entre o sexo feminino e masculino em termos de admissão UTI, uso de VMI, mortalidade e doses de vacinas. Tabela 1.

À medida que os pacientes foram vacinados quanto ao número de doses houve progressiva benefícios em termos dos desfechos primários e secundários. Figura 1. Contudo, não houve diferenças significativas entre o sexo masculino e o feminino em pacientes não vacinados quanto a frequência de óbito (61% vs 61%; $p = ns$), uso de VMI (58% vs 57%; $p = ns$) e admissão em UTI (63% vs 58%; $p = ns$) Figura 1A. Também não houve diferenças significativas entre os grupos após 1 dose: frequência de óbito (37% vs 38%; $p = ns$), uso de VMI (34% vs 33%; $p = ns$) e admissão em UTI (46% vs 46%; $p = ns$). Figura 1B. Nem após 2 doses, frequência de óbito (25% vs 28%; $p = ns$), uso de VMI (24% vs 25%; $p = ns$) e admissão em UTI (39% vs 43%; $p = ns$) Figura 1C. E por fim, mesmo com 3 doses, frequência de óbito (9% vs 8%; $p = ns$), uso de VMI (12% vs 11%; $p = ns$) e admissão em UTI (35% vs 41%; $p = ns$) sem diferenças entre o sexo masculino vs feminino. (Figura 1D).

Ao analisar o risco ajustado, a razão de chance (OR) de admissão na UTI foi menor nos homens (aOR 0,46; IC 95%: 0,335-0,648) versus (aOR= 0,58; IC 95%: 0,441-

0,765) após 1ª dose, após 2ª dose (aOR= 0,34; IC 95%: 0,248-0,487) versus (aOR= 0,48; IC 95%: 0,368-0,646) e após 3 doses, (aOR= 0,26; IC 95%: 0,180-0,387) comparadas as mulheres (aOR= 0,45; IC 95%: 0,320-0,641), respectivamente. A chance de uso de VMI foi maior nos homens após 1ª dose, (aOR= 0,56; IC 95%: 0,441-0,734) comparados as mulheres (aOR= 0,51; IC 95%: 0,388-0,695), após 2ª dose, (aOR=0,45; IC 95%: 0,351-0,595) versus (aOR= 0,43; IC 95%: 0,323-0,586) e após 3ª dose, levemente maior nos homens (aOR=0,34; IC 95%: 0,252-0,460) do que nas mulheres (aOR=0,33; IC 95%: 0,232-0,478). Quanto a chance óbito, foi levemente maior no sexo masculino (aOR= 0,57; IC 95%: 0,473-0,693) versus feminino (aOR= 0,54; IC 95%: 0,439-0,678) na 1ª dose, após 2ª dose das vacinas nos homens (aOR=0,47; IC 95%: 0,386-0,572) do que nas mulheres (aOR= 0,45; IC 95%: 0,364-0,568). E por fim, após 3 doses, e semelhante em termos de morte nos homens (aOR= 0,35; IC 95%: 0,280-0,439) e nas mulheres (aOR= 0,35; IC 95%: 0,272-0,463). Houve uma tendência de redução de chance de admissão na UTI, uso de VMI e óbito a medida que doses adicionais foram aplicadas tanto para os homens quanto para as mulheres (Figura 2).

De acordo com as curvas de Kaplan-Meier, as taxas de sobrevida em 28 dias foram de 38,1% e 38,2% ($p=0.989$) respectivamente, nos pacientes não vacinados do sexo masculino e feminino. Figura 3. Para os pacientes vacinados com uma dose, a sobrevida foi de 64% e 61,8% ($p=0.496$). Figura 3A. Enquanto foi de 76,2% e 72,9% ($p=0.324$) nos pacientes vacinados com duas doses, (figuras 3B) e de três doses foi de 91,2% e 92,9% ($p=0.599$) para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Figura 3C.

DISCUSSÃO

Este estudo que avaliou resposta clínica vacinal em 1.921 pacientes hospitalizados por COVID-19, mostrou que não houve diferenças significativas entre o sexo masculino e feminino em termos de frequência de admissão em UTI, uso de VMI e mortalidade em

indivíduos não-vacinados ou após múltiplas doses de vacinas contra SARS-CoV-2. Contudo, houve um benefício acumulativo com doses adicionais em termos de menor gravidade e mortalidade em ambos os sexos, embora as mulheres foram mais idosas.

Há diferenças entre os sexos em termos de gravidade e mortalidade na COVID-19. Os homens tendem a apresentar quadros clínicos mais graves da doença em fase aguda comparadas as mulheres. [6] Estima-se que a expressão e atividade da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), ligante para a entrada celular do SARS-CoV-2, predomine nos homens mais significativa do que mulheres, em parte devido aos esteroides sexuais. [9] No nosso estudo, não houve diferenças entre os sexos em termos de gravidade (frequência de admissão na UTI e uso de VMI) ou mortalidade hospitalar seja em pacientes não-vacinados ou após múltiplas doses de vacinas contra a SARS-CoV-2.

A resposta imunológica das vacinas parece ser melhor no sexo feminino conferindo um maior efeito protetor comparados aos homens.[8] Entretanto, uma metanálise mostrou eficácia significativamente maior, medida como a taxa de novos casos de COVID-19, em homens em comparação com mulheres (OR = 0,67, IC 95% 0,48–0,94). [7] Como também, um estudo prospectivo avaliando pacientes hospitalizados por COVID-19 após vacinação, encontrou que idade avançada e a presença de comorbidade foram os principais fatores de risco, mas não o gênero.[10] Nosso estudo, também sugere que o sexo não identifica grupo prioritário para programa de imunização contra COVID-19 em pacientes hospitalizados que possuem maior gravidade e/ou mortalidade.

Há um efeito protetor aditivo com o acúmulo de doses das vacinas por COVID-19.[11, 12] Nosso estudo também evidenciou que houve um efeito aditivo protetor a cada nova dose de vacinas aplicadas aos pacientes hospitalizados,[10] o que reforça a importância de serem mantidas as campanhas de vacinação contra o COVID-19 a nível nacional e mundial, com doses anuais, principalmente para os pacientes idosos e/ou com

comorbidades, que embora as vacinas foram muito efetivas para estas populações, porém mesmo vacinados estes ainda continuam a apresentar maior risco de internamento, gravidade e mortalidade por COVID-19. [10, 12]

Novas pandemias ou epidemias no futuro para novos vírus ou para COVID-19 podem ocorrer devido à alta capacidade de mutação do vírus e a preocupante heterogeneidade nas taxas de vacinação em algumas regiões do planeta.[1] As diferentes vacinas contra o SARS-CoV-2 disponíveis parecem apresentar efetividade similar em reduzir novos casos, internamento e/ou mortalidade.[13, 14] Assim, a identificação de grupos prioritários para as vacinas ou para a necessidade de doses acumulativas a partir da resposta imunológica, assim como, efeito protetor clínico das vacinas que podem auxiliar a tomada de decisão em políticas de saúde pública para a preparação e o enfrentamento destas pandemias ou epidemias no futuro.

Nosso estudo possui algumas limitações. Trata-se de um desenho de estudo retrospectivo, observacional provenientes de dados de um único centro. Os autores não tiveram dados disponíveis quanto ao histórico de infecções prévias por COVID-19, assim como, a exclusão de muitos pacientes por falta concreta dos dados sobre vacinação dos pacientes internados e nem poder revisar os exames de RT-PCR para os casos excluídos por testes negativos. Entretanto, o Hospital Alfa foi idealizado para tratamento exclusivo com quadro de SRAG confirmados ou suspeitos por SARS-CoV-2 em que prestou assistência a mais 7.000 pacientes durante a pandemia. Como também, este estudo ajuda a identificar grupos com menor ou maior benefícios clínicos das vacinas e auxiliar ações de saúde pública para este fim, especialmente em pacientes hospitalizados, visto serem de maior morbidade, mortalidade e custo aos sistemas de saúde.

Desta forma, podemos concluir que as vacinas contra a COVID-19 foram efetivas em reduzir mortalidade, necessidade de admissão em UTI e uso de VMI em pacientes

hospitalizados por COVID-19, inclusive com efeito acumulativo protetor à medida que novas doses foram aplicadas aos pacientes, sendo necessário continuar com o programa de imunização contra COVID-19, independentemente do gênero dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Organization WWH (2023) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. In: WHO Coronavirus Dashboard
2. Braz Júnior D da S, de Mello MJG, Lyra NA de B e., et al (2021) Letter from Brazil. *Respirology* 26:1085–1087. <https://doi.org/10.1111/resp.14164>
3. da Silva Braz Junior¹ D, Jorge Costa² G, Alves de Barros e Lyra³ N, et al (2022) Mortality rates and epidemiological changes in critically ill Coronavirus Disease 2019 patients after a vaccination program in Brazil. *J Bras Pneumol* 48:e20220268. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220268>
4. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al (2021) Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* 2600:1–12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
5. Hashemzadeh MS, Rasouli R, Zahraei B, et al (2016) Development of dual TaqMan based one-step rRT-PCR assay panel for rapid and accurate diagnostic test of MERS-CoV: A novel human coronavirus, ahead of Hajj pilgrimage. *Iran Red Crescent Med J* 18:0–6. <https://doi.org/10.5812/ircmj.23874>
6. Zaher K, Basingab F, Alrahimi J, et al (2023) Gender Differences in Response to COVID-19 Infection and Vaccination. *Biomedicines* 11:1–21. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061677>
7. Bignucolo A, Scarabel L, Mezzalira S, et al (2021) Sex disparities in efficacy in covid-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 9:1–9. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080825>

8. Uwamino Y, Kurafuji T, Sato Y, et al (2022) Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: An observational study of 646 Japanese healthcare workers and university st. *Vaccine* 40:1019–1025. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.002>
9. Tukiainen T, Villani AC, Yen A, et al (2017) Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 550:244–248. <https://doi.org/10.1038/nature24265>
10. Monforte AD, Tavelli A, De Benedittis S, et al (2022) Real World Estimate of Vaccination Protection in Individuals Hospitalized for COVID-19. *Vaccines* 10:2–14. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040550>
11. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al (2022) Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 386:1603–1614. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201688>
12. Costa GJ, Junior José Roberto da Silva, Cesar C, et al (2023) Risk factors for death and illness severity in vaccinated versus unvaccinated COVID-2019 inpatients : a retrospective cohort study. *J Bras Pneumol* 49:1–9
13. Cerqueira-Silva, T., Andrews, J. R., Boaventura, V. S., Ranzani et al (2022) Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *Lancet infect dis* 22:791–81
14. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al (2021) Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 385:1355–1371. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2110362>

APÊNDICE 1

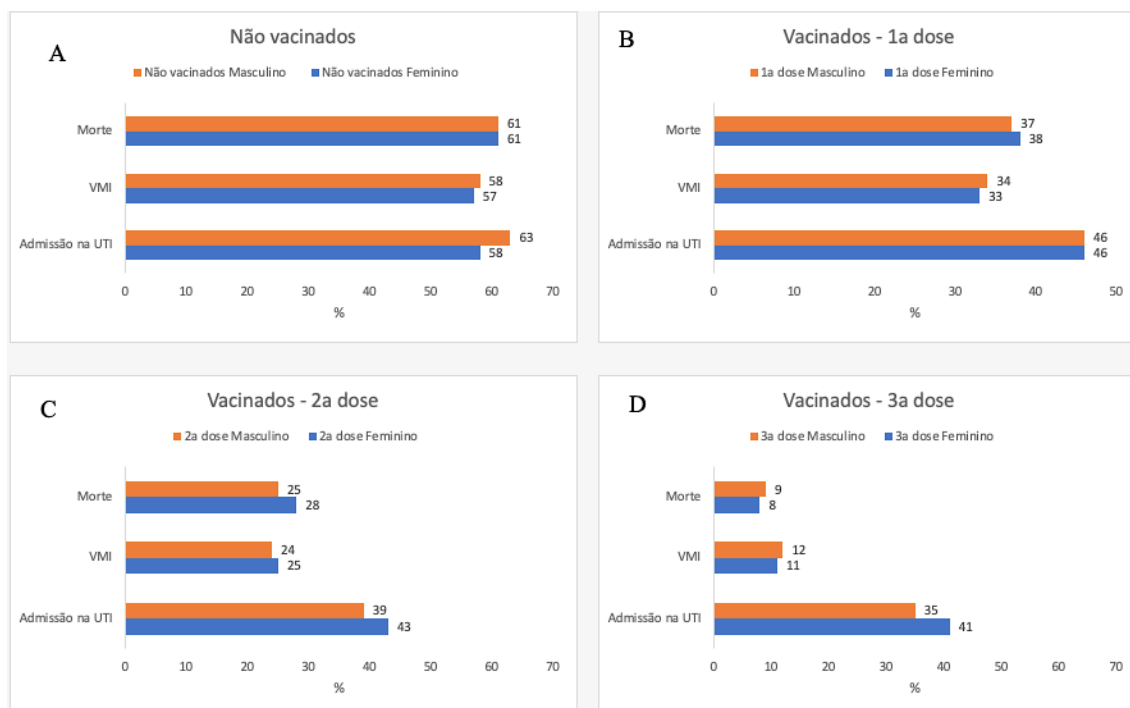
Tabela 1. Características demográficas e clínicas entre mulheres e homens hospitalizados com COVID-19, 2020-2022.

Características	Todos os pacientes n (%) 1.921 (100%)	Mulheres n (%) 886 (46,1)	Homens n (%) 1.035 (53,9%)	p-valor
Idade (anos)				< 0,000
Desvio Média \pm Dp.		63,81 \pm		
Mediana	62,21 \pm 16.0 63	16,1 65	60,84 \pm 15.7° 62	
Faixas etárias (n = 1.921)				0.006
< 60	803 (41.8)	341 (38.5)	462 (44.6)	
\geq 60	1.118 (58,2)	545 (61.5)	573 (55.4)	
Raça/cor da pele (n = 1.059)				0.625
Branco	305 (28.8)	145 (29.5)	160 (28.2)	
Outro	754 (71.2)	346 (70.5)	408 (71.8)	
Escolaridade (n = 120)				0.113
Até o Ensino Médio	57 (47.5)	29 (55.8)	28 (41.2)	
Ensino médio para cima	63 (52.5)	23 (44.2)	40 (58.8)	
Situação conjugal (n = 1.913)				0.000
Único. viúvo ou divorciado	1.536 (80,3)	773 (87.5)	763 (74.1)	
Casado ou casado vivo	377 (19.7)	110 (12.5)	267 (25.9)	
Comorbidades				
OBESIDADE (n = 1.595)	536 (33.6)	298 (41.2)	238 (27.3)	0.000
HIPERTENÇÃO (n = 1.921)	1.028 (53,5)	515 (58.1)	513 (49.6)	0.000
DIABETES (n = 1.921)	610 (31.8)	307 (34.7)	303 (29.3)	0.012
DOENÇA RENAL CRÔNICA (n = 1.921)	176 (9.2)	62 (7)	114 (11)	0.002
DOENÇA NEUROLÓGICA CRÔNICA (n = 1.921)	217 (11.3)	107 (12.1)	110 (10.6)	0.317
DOENÇA HEMOPATOLÓGICA CRÔNICA (n = 1.921)	24 (1.2)	12 (1.4)	12 (1.2)	0.701
DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA (n = 1.921)	29 (1.5)	8 (0.9)	21 (2)	0.044
DOENÇA CARDÍACA CRÔNICA (n = 1.921)	191 (9.9)	78 (8.8)	113 (10.9)	0.123
PNEUMOPATIA CRÔNICA (n = 1.921)	138 (7.2)	75 (8.5)	63 (6.1)	0.044

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (n = 1.921)	4 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	0.876
IMUNODEFICIÊNCIA/IMUNODEPRESSÃO (n = 1.921)	63 (3.3)	21 (2.4)	42 (4.1)	0.038
CÂNCER (n = 1.921)	62 (3.2)	31 (3.5)	31 (3)	0.533
HEMODIÁLISE (n = 1.921)	125 (6.5)	51 (5.8)	74 (7.1)	0.217
SÍNDROME CONGÊNITA (n = 1.921)	3 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0.475
Sem comorbidades	214 (11.1)	93 (10.5)	121 (11.7)	0.407
Internação na UTI (apenas sim) (n = 1.921)	1.290 (67,2)	593 (66.9)	697 (67.3)	0.848
Suporte Ventilatório Invasivo (n = 1.921)	867 (45.1)	395 (44.6)	472 (45.6)	0.654
Mortalidade em pacientes com SVI (n = 867)	773 (89.2)	350 (88.6)	423 (89.6)	0.633
Mortalidade na UTI (n = 1.291)	881 (68.3)	404 (68.1)	477 (68.4)	0.906
Mortalidade (n = 1.921)	935 (48.7)	436 (49.2)	499 (48.2)	0.071
Primeira dose (apenas 'sim') (n = 1.921)	996 (51.8)	456 (51.5)	540 (52.2)	0.757
Segunda dose (apenas 'sim') (n = 1.658)	733 (44.2)	341 (44.2)	392 (44.2)	0.989
Terceira dose (apenas 'sim') (n = 1.227)	302 (24.6)	123 (22.2)	179 (26.6)	0.081
Sem dose (n = 1.921)	925 (48.2)	430 (48.5)	495 (47.8)	0.757
Tomografia (somente sim) (n = 1.921)	1.058 (55,1)	469 (52.9)	589 (56.9)	0.081

*UTI: Unidade de Terapia Intensiva. SVI: Suporte Ventilatório Invasivo

APÊNDICE 2



* $p < 0,05$.

Figura 1. Frequência de óbito, uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) e admissão em UTI: (A) Não vacinados; (B) Vacinados - primeira dose; (C) Vacinados - segunda dose; (D) Vacinados - terceira dose.

APÊNDICE 3

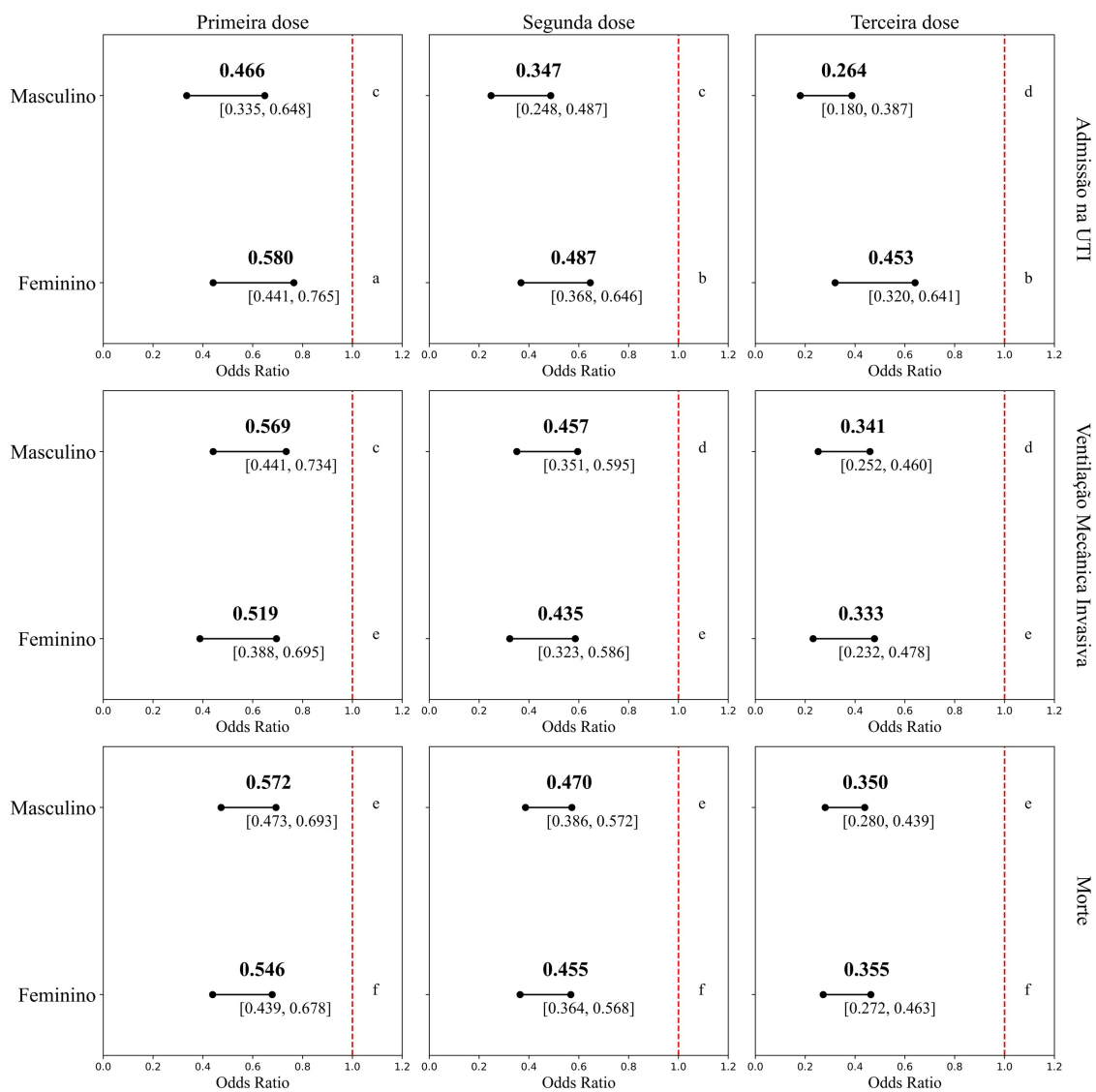


Figura 2. Fatores de risco para morte entre pacientes do sexo masculino e feminino internados por COVID-19.

ANEXO 1

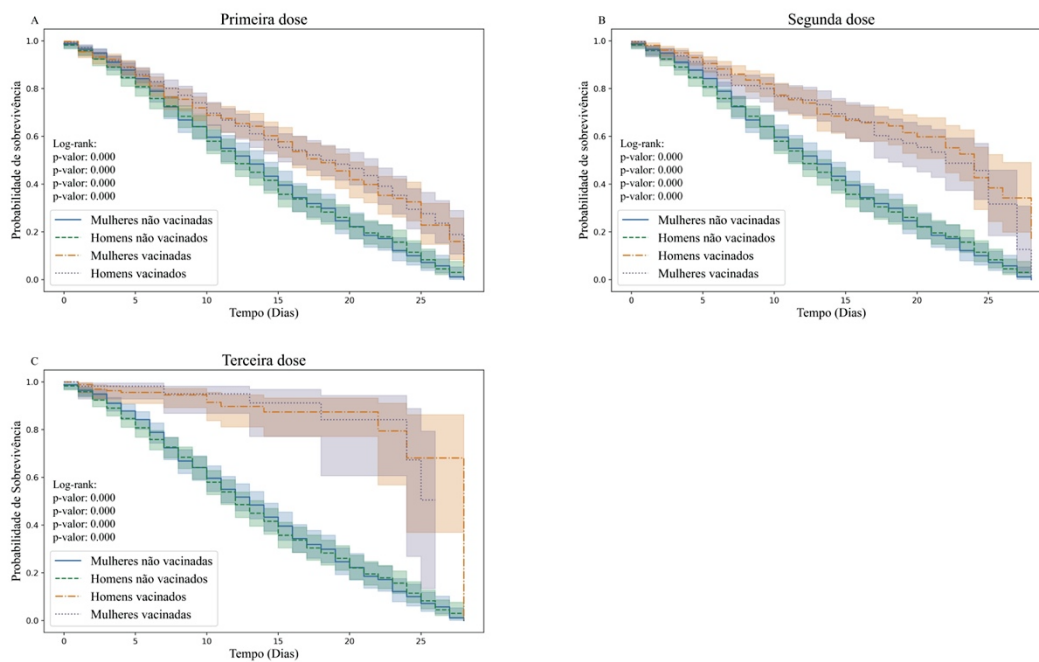


Figura 3. Taxas de sobrevivência em 28 dias de homens e mulheres internados com COVID-19 por número de doses de vacina administradas.