



# Situação vacinal e desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico

Pedro Nogueira Costa<sup>1</sup>, João Oliveira Pereira<sup>1</sup>, Aurea Higon Cañigral<sup>2</sup>,  
Elena Martinez Quintana<sup>2</sup>, Juan Miguel Sanchez-Nieto<sup>2</sup>,  
Pablo Bayoumy Delis<sup>2</sup>, Ana Renedo Villarroya<sup>2</sup>, Laura Lopez Gomez<sup>2</sup>,  
Nuria Alonso Fernandez<sup>2</sup>, Andrés Carrillo Alcaraz<sup>2</sup>

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
2. Unidad de Cuidados Intensivos y Ventilación No Invasiva, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

**Recebido:** 1 abril 2023.  
**Aprovado:** 4 dezembro 2023.

Trabalho realizado na Unidad de Cuidados Intensivos y Ventilación No Invasiva, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características clínicas e desfechos de pacientes com insuficiência respiratória aguda por COVID-19 com base na situação vacinal no momento da admissão na UTI. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com um banco de dados prospectivo de pacientes admitidos na UTI de um hospital universitário em Múrcia, na Espanha, entre 1º de janeiro de 2021 e 1º de setembro de 2022. Dados clínicos, analíticos e sociodemográficos foram coletados e analisados com base na situação vacinal dos pacientes. Por meio de pareamento por escore de propensão, foram realizados ajustes de modo a levar em conta as variáveis de confusão. Além disso, foram calculadas as OR ajustadas e IC95%. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 276 pacientes. Destes, 8,3% apresentavam vacinação completa, 12% apresentavam vacinação incompleta e 79,7% não haviam sido vacinados. Embora os pacientes com vacinação completa apresentassem mais comorbidades, os com vacinação incompleta apresentavam doença mais grave. A proporção de pacientes com insuficiência respiratória aguda grave foi maior nos não vacinados, seguidos daqueles com vacinação incompleta. Não foram observadas diferenças significativas entre os diferentes grupos quanto a complicações, tempo de suporte ventilatório ou tempo de internação na UTI/hospital. Na amostra selecionada pelo pareamento por escore de propensão, o número de pacientes com complicações graves e a taxa de mortalidade hospitalar foram maiores em pacientes não vacinados, mas as diferenças não foram significativas. **Conclusões:** Este estudo não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa dos desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico e vacinados contra o SARS-CoV-2. No entanto, os IC foram amplos e as estimativas pontuais de mortalidade favoreceram os pacientes que receberam pelo menos uma dose de vacina contra a COVID-19.

**Descritores:** COVID-19; Vacinação; Cuidados críticos.

## INTRODUÇÃO

Desde o início da pandemia de COVID-19, sucessivas ondas epidêmicas foram controladas principalmente por medidas de isolamento social e pela adoção generalizada de precauções de barreira para prevenir a transmissão do SARS-CoV-2.<sup>(1)</sup> No fim de 2020, diferentes vacinas foram introduzidas com o objetivo de prevenir a transmissão e diminuir a gravidade da doença.<sup>(2,3)</sup> A gravidade da doença pode ser avaliada pela extensão da pneumonia na TC de tórax,<sup>(4,5)</sup> pela necessidade de internação hospitalar e/ou na UTI, pela necessidade de suporte respiratório e pela mortalidade.<sup>(6-11)</sup> Várias meta-análises mostram que existe relação entre vacinação e diminuição da gravidade da doença, mas as evidências a respeito do efeito da vacinação na transmissão viral são menos robustas.<sup>(9-11)</sup> As vacinas de RNA mensageiro têm sido as mais administradas em todo o mundo e, apesar de sua eficácia imperfeita na prevenção da transmissão viral, têm sido associadas à redução da hospitalização, admissão na UTI e mortalidade, embora os mecanismos subjacentes ainda não tenham sido totalmente compreendidos.<sup>(12)</sup>

É menos claro o papel da vacinação prévia em pacientes com COVID-19 em estado crítico e com necessidade de internação na UTI ou com SDRA. Vários estudos analisaram os desfechos de pacientes internados na UTI com base na situação vacinal, mas os resultados são conflitantes.<sup>(13-16)</sup> Em um estudo multicêntrico realizado na Grécia com 256 pacientes com SDRA, a mortalidade foi menor em indivíduos com vacinação completa.<sup>(14)</sup> Em um estudo realizado em uma UTI na Espanha, a vacinação completa relacionou-se com menos complicações e menor mortalidade, embora as diferenças não tenham sido significativas.<sup>(13)</sup> Por outro lado, não se observou nenhuma diferença de mortalidade entre pacientes vacinados e não vacinados em estudos multicêntricos realizados na Itália<sup>(15)</sup> e na Austrália.<sup>(16)</sup> Todos os estudos supracitados foram realizados entre junho de 2021 e fevereiro de 2022, quando as variantes predominantes do SARS-CoV-2 eram a Delta e depois a Ômicron. A comparação dos resultados dos estudos é dificultada pelas diferentes classificações da situação vacinal e pela exclusão de pacientes com vacinação incompleta em alguns estudos.<sup>(15)</sup>

## Endereço para correspondência:

Pedro Nogueira Costa. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3004-561, Coimbra, Portugal.  
Tel.: 351 918838104 ou 351 239400400. E-mail: pedromnogueiracosta@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e desfechos de pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) decorrente de COVID-19 com base na situação vacinal no momento da admissão na UTI.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com um banco de dados prospectivo de pacientes admitidos na UTI de um hospital universitário em Múrcia, na Espanha. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

### Pacientes

Nosso estudo incluiu todos os pacientes com idade  $\geq 18$  anos admitidos consecutivamente na UTI entre 1º de janeiro de 2021 e 1º de setembro de 2022 por IRA decorrente de COVID-19. Os critérios diagnósticos foram a confirmação microbiológica de COVID-19, isto é, resultado positivo no teste de RT-PCR (REALQUALITY RQ-2019-nCoV; AB ANALITICA s.r.l., Pádua, Itália ou QuantiTect Probe RT-PCR Kit; QIAGEN, Hilden, Alemanha), e a presença de infiltrados pulmonares em exame de imagem.

O suporte respiratório inicial foi adaptado ao estado clínico do paciente. A oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo foi usada preferencialmente em pacientes com  $FR < 25$  ciclos/min e relação  $PaO_2/FiO_2 = 150-200$  mmHg. Nos casos de hipoxemia grave ( $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg), a abordagem de escolha foi a ventilação não invasiva com pressão positiva, principalmente CPAP. A ventilação não invasiva (VNI) foi fornecida pelos ventiladores VISION® e V60® (Philips Respironics, Murrysville, PA, EUA). A CPAP foi iniciada com pressão de 10  $cmH_2O$  e, se necessário, aumentada progressivamente até que chegasse a 15  $cmH_2O$ . Nos casos em que se selecionou a BiPAP, a *expiratory positive airway pressure* (EPAP, pressão positiva expiratória nas vias aéreas) inicial também foi de 10-15  $cmH_2O$ , sem que a pressão positiva inspiratória nas vias aéreas excedesse a EPAP em mais de 5  $cmH_2O$ . A máscara oronasal foi a interface de escolha no início do suporte ventilatório. A intubação endotraqueal e a ventilação mecânica invasiva foram as principais intervenções usadas para prevenir a parada cardiorrespiratória iminente. Independentemente do suporte respiratório, o objetivo era manter uma  $SpO_2$  de 92-96% nos casos de IRA hipoxêmica e uma  $SpO_2$  de 88-92% nos casos de IRA hipercápnica. Nos pacientes submetidos a VNI, administrou-se fentanil rotineiramente para aumentar a tolerabilidade. No entanto, houve casos em que foi necessário mudar para outro medicamento ou complementá-lo com sedativos ou neurolépticos, particularmente em casos de intolerância persistente ou delírio. Ventilação protetora e pronação periódica foram usadas em pacientes submetidos a intubação endotraqueal e ventilação mecânica invasiva.

### Variáveis do estudo e análise estatística

Dados clínicos e analíticos foram coletados no momento da admissão e durante a hospitalização.

Variáveis sociodemográficas, clínicas (isto é, sinais e sintomas relatados pelo próprio paciente) e analíticas foram analisadas. O estado clínico e a gravidade da doença foram determinados pela pontuação obtida no *Simplified Acute Physiology Score II* no momento da admissão<sup>(17)</sup> e pela pontuação diária no SOFA.<sup>(18)</sup> A carga de comorbidades foi avaliada pelo Índice de Comorbidade de Charlson.<sup>(19)</sup>

As ondas de COVID-19 foram as seguintes: 1ª onda, de 3 de novembro de 2020 a 23 de abril de 2021; 2ª onda, de 13 de agosto de 2020 a 8 de dezembro de 2020; 3ª onda, de 23 de dezembro de 2020 a 24 de março de 2021; 4ª onda, de 6 de abril de 2021 a 26 de maio de 2021; 5ª onda, de 9 de julho de 2021 a 29 de outubro de 2021 e 6ª onda, de 9 de novembro de 2021 a 23 de março de 2022. Após a 6ª onda, houve apenas casos esporádicos de COVID-19.

As principais variáveis referentes aos pacientes estão minuciosamente descritas na Tabela S1 do material suplementar. Os desfechos primários do estudo foram a mortalidade hospitalar e as complicações decorrentes da COVID-19 e do suporte respiratório usado. Foram analisadas as seguintes complicações: hiperglicemia ( $\geq$  duas medidas consecutivas de glicemia  $\geq 180$  mg/dL e necessidade de insulina); sangramento grave (queda  $\geq 2$  g/L do nível de hemoglobina); lesão renal aguda (aumento  $\geq 1,5$  vezes dos níveis de creatinina em relação ao valor basal acompanhado de oligúria); agitação/delírio hiperativo (perturbação aguda e flutuante da consciência e das funções cognitivas acompanhada de hiperatividade muscular com necessidade de medicação para controle); fraqueza muscular adquirida na UTI (eletromiografia mostrando polineuropatia ou miopatia da doença crítica); doença tromboembólica (um ou mais episódios de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar); fibrilação atrial (não presente no momento da admissão); acidente vascular cerebral (déficit neurológico sustentado causado por doença cerebral isquêmica ou hemorrágica); barotrauma (presença de ar na cavidade pleural ou mediastino durante o suporte respiratório) e infecção hospitalar (infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter, pneumonia nosocomial ou infecção do trato urinário).

Os pacientes foram categorizados com base na situação vacinal no momento da infecção pelo SARS-CoV-2, da seguinte forma: a) vacinação completa: pacientes que receberam a(s) dose(s) necessária(s) de vacina, inclusive a(s) dose(s) de reforço (caso tenha(m) sido aprovada(s) pelas autoridades de saúde), e que apresentaram COVID-19 entre 14 dias e 5 meses depois da última dose; b) vacinação incompleta: pacientes que não receberam todas as doses recomendadas de vacina, inclusive a(s) dose(s) de reforço, se aprovada(s), ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose; c) sem vacinação: pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19. A situação vacinal e o tipo de vacina administrada (caso tivesse sido administrada) foram determinados por meio de um banco de dados disponível on-line na comunidade autônoma de Múrcia, na Espanha.

Foram feitos três tipos de comparações. Primeiro, todos os três grupos de pacientes foram comparados com base na situação vacinal (vacinação completa, vacinação incompleta ou sem vacinação). Segundo, os pacientes com vacinação incompleta e os não vacinados foram agrupados e comparados com os pacientes com vacinação completa. Finalmente, os pacientes com vacinação completa e aqueles com vacinação incompleta também foram agrupados e comparados com aqueles sem vacinação.

As variáveis quantitativas são apresentadas em forma de média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), ao passo que as variáveis qualitativas são apresentadas em forma de frequências absolutas e relativas. As comparações entre as variáveis qualitativas foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fisher. Para comparações entre variáveis quantitativas e qualitativas com duas categorias, foi empregado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. Nos casos em que uma variável qualitativa possuía três ou mais categorias, as comparações foram feitas por meio de ANOVA ou do teste de Kruskal-Wallis. A análise em que pacientes não vacinados foram comparados àqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina foi realizada por meio de pareamento por escore de propensão (pareamento na razão de 1:1, sem reposição); o pareamento dentro da distância máxima tolerada (*caliper*) foi definido pelo escore de propensão. As variáveis usadas para o pareamento estavam presentes antes do início da COVID-19 e foram selecionadas para avaliar melhor a relação entre a situação vacinal e o prognóstico. As variáveis incluíram idade, sexo, obesidade, onda da pandemia de COVID-19 (agrupando os pacientes internados durante as ondas 3 e 4 e os internados durante as ondas 5, 6 e posteriormente), o Índice de Comorbidade de Charlson e o estado de imunossupressão. A distância máxima tolerada (*caliper*) de 0,1 do desvio padrão do logit do escore de propensão foi usada para o processo de pareamento. Para avaliar a eficácia do pareamento por escore de propensão em minimizar diferenças entre pacientes com e sem vacinação, foram calculadas as diferenças médias padronizadas para cada variável antes e depois do pareamento. Diferenças médias padronizadas  $< 10\%$  foram consideradas indicativas de pareamento por escore de propensão bem-sucedido e de equilíbrio entre os dois grupos. As comparações entre os grupos pós-pareamento foram realizadas por meio do teste t de Student para dados pareados, do teste de Wilcoxon ou do teste de McNemar. Foram calculadas as OR ajustadas e IC95%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Todos os testes foram bicaudais, e o nível de significância adotado foi de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre o início da pandemia de COVID-19 e setembro de 2022, 465 pacientes com resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 foram admitidos na UTI. Destes, 189 foram excluídos do estudo. O fluxograma da seleção dos pacientes é apresentado na Figura S1. Foram incluídos no estudo 276 pacientes. Destes, 204 (73,9%) eram do sexo masculino, com média de idade de  $58,8 \pm 13,8$  anos. Dos 276 pacientes incluídos no estudo, 23 (8,3%) receberam vacinação completa e 33 (12%) receberam vacinação incompleta, ao passo que 220 (79,7%) não receberam vacinação. Dos 33 pacientes com vacinação incompleta, 12 não receberam nenhum reforço que deveriam receber, 2 apresentaram COVID-19 duas semanas depois de receberem a segunda dose da vacina e 19 apresentaram a doença mais de 5 meses depois da última dose. O tipo de vacina e o número de doses recebidas nos grupos vacinados estão descritos na Tabela 1.

### Características sociodemográficas, clínicas e background dos pacientes

Como se pode observar na Tabela 2, a idade foi a única característica sociodemográfica que diferiu nos três grupos de pacientes ( $p = 0,009$ ). Embora os pacientes com vacinação completa tenham apresentado mais comorbidades, avaliadas pelo Índice de Comorbidade de Charlson ( $p < 0,001$ ), a gravidade da doença foi maior no grupo com vacinação incompleta, seguido dos grupos com vacinação completa e sem vacinação ( $p < 0,001$ ). A dispneia no momento do diagnóstico foi menos comum no grupo com vacinação completa ( $p = 0,009$ ). Esses resultados se mantiveram quando os pacientes vacinados (completa ou parcialmente) foram comparados aos não vacinados, à exceção da dispneia, que não diferiu significativamente nos dois grupos.

O suporte respiratório de primeira linha e posterior não diferiu em nenhum dos grupos. No entanto, os níveis séricos de dímero D e LDH foram significativamente mais elevados no grupo não vacinado, ao contrário dos níveis de proteína C reativa, que foram mais elevados nos pacientes vacinados, completa ou parcialmente (Tabela 3). Embora nem a FR nem a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  tenham diferido nas comparações realizadas, a proporção de pacientes com IRA mais grave ( $\text{PaO}_2/$

**Tabela 1.** Tipo de vacina e número de doses recebidas.

Tipo de vacina [fabricante]	Vacinação completa			Vacinação incompleta		
	1ª dose (n = 23)	2ª dose (n = 23)	3ª dose (n = 11)	1ª dose (n = 33)	2ª dose (n = 19)	3ª dose (n = 8)
Vetor viral [AstraZeneca®]	9 (39,1)	9 (39,1)	3 (27,3)	4 (12,1)	2 (10,5)	-
Vacina de RNA mensageiro [Pfizer®]	8 (34,8)	8 (34,8)	-	23 (69,7)	15 (71,4)	2 (75)
Vetor viral [Jansen®]	5 (21,7)	-	-	2 (6,1)	4 (21,1)	-
Vacina de RNA mensageiro [Moderna®]	1 (4,3)	6 (26,1)	8 (72,7)	4 (12,1)	-	8 (72,7)

**Tabela 2.** Características sociodemográficas, clínicas e background dos pacientes.<sup>a</sup>

Característica	Todos (n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
Sexo masculino, n (%)	204 (73,9)	161 (73,9)	24 (72,7)	19 (82,6)	0,619	185 (73,1)	0,321	43 (76,8)	0,733
Idade, anos	58,8 ± 13,8	57,5 ± 13,8	64,1 ± 12,8	63,5 ± 12,1	0,009	58,4 ± 13,92	0,090	63,8 ± 12,4	0,003
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	30,1 ± 5,7	30,1 ± 5,4	30,2 ± 7,5	29,9 ± 6,8	0,981	30,1 ± 5,7	0,860	30,1 ± 7,1	0,969
CURB-65	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3,5)	3 (2-3)	0,132	3 (2-3)	0,330	3 (2-3)	0,199
SAPS II	30,3 ± 9,2	29,2 ± 8,2	35,6 ± 12,8	32,8 ± 9,1	< 0,001	30,1 ± 9,2	0,169	34,5 ± 11,4	0,002
Admitido na UTI vindo de, n (%)					0,509				0,609
PS	82 (29,7)	66 (30,0)	11 (33,3)	5 (21,7)		112 (26,7)		16 (28,6)	
Enfermaria	155 (56,2)	125 (56,8)	18 (54,4)	12 (52,2)		231 (55,1)		30 (53,6)	
Outro hospital	39 (14,1)	29 (13,2)	4 (12,1)	6 (26,1)		76 (18,1)		10 (17,9)	
Comorbidades, n (%)									
Obesidade	117 (42,4)	94 (42,7)	13 (39,4)	10 (43,5)	0,931	107 (42,3)	0,912	23 (41,1)	0,823
Tabagismo	18 (5,5)	15 (6,8)	3 (9,1)	-	0,390	18 (7,1)	0,378	3 (5,4)	> 0,999
Hipertensão	117 (42,4)	92 (41,4)	17 (51,5)	9 (39,1)	0,517	108 (42,7)	0,741	26 (46,4)	0,534
Dislipidemia	100 (36,2)	74 (33,6)	15 (45,5)	11 (47,8)	0,202	89 (35,2)	0,227	26 (46,4)	0,087
Diabetes mellitus	76 (27,5)	55 (25)	13 (39,4)	8 (34,8)	0,162	68 (26,9)	0,416	21 (37,5)	0,062
Doença pulmonar crônica	51 (18,5)	40 (18,2)	6 (18,2)	5 (21,7)	0,915	46 (18,2)	0,778	11 (19,6)	0,801
Doença cardíaca crônica	26 (9,4)	18 (8,2)	3 (9,1)	5 (21,7)	0,106	21 (8,3)	0,051	8 (14,3)	0,163
Doença renal crônica	12 (4,3)	7 (3,2)	3 (9,1)	2 (8,7)	0,170	10 (4)	0,263	5 (8,9)	0,072
Doença hepática crônica	5 (1,8)	2 (0,9)	1 (3)	2 (8,7)	0,025	3 (1,2)	0,057	3 (5,4)	0,058
Câncer ativo	39 (14,1)	24 (10,9)	8 (24,2)	7 (30,4)	0,008	32 (12,6)	0,029	2 (3,6)	0,184
Acidente vascular cerebral	6 (2,2)	4 (1,8)	2 (6,1)	-	0,225	6 (2,4)	> 0,999	2 (3,6)	0,352
Doença autoimune	9 (3,3)	4 (1,8)	3 (9,1)	2 (8,7)	0,028	7 (2,8)	0,167	5 (8,9)	0,019
Imunossupressão	27 (9,8)	11(5)	6 (26,1)	10 (30,3)	< 0,001	21 (8,3)	0,016	16 (28,6)	< 0,001
Índice de Comorbidade de Charlson	0 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	2 (1-2)	< 0,001	0 (0-2)	< 0,001	2 (0-2)	< 0,001
Ordem de não intubar, n (%)	12 (4,3)	10 (4,5)	1 (3)	1 (4,3)	0,924	11 (4,3)	> 0,999	2 (3,6)	> 0,999

Continua...▶

**Tabela 2.** Características sociodemográficas, clínicas e background dos pacientes.<sup>a</sup> (Continuação...)

Característica	Todos				Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV		p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
	(n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)			Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)				
Sintomas, n (%)											
Dispneia	272 (98,6)	218 (99,1)	33 (100)	21 (91,3)	0,009	251 (99,2)	54 (96,4)	0,036	54 (96,4)	0,184	
Febre	206 (74,6)	160 (72,7)	26 (78,8)	20 (87)	0,277	186 (73,5)	46 (82,1)	0,156	46 (82,1)	0,226	
Tosse seca	233 (84,4)	186 (84,5)	29 (87,9)	18 (78,3)	0,617	215 (85)	47 (83,9)	0,374	47 (83,9)	0,910	
Expectoração	29 (10,5)	22 (10)	4 (12,1)	3 (13)	0,857	26 (10,3)	7 (12,5)	0,720	7 (12,5)	0,586	
Diarreia	29 (10,5)	25 (11,4)	2 (6,1)	2 (8,7)	0,623	27 (10,7)	4 (7,1)	>0,999	4 (7,1)	0,358	
Cefaleia	84 (30,4)	60 (27,3)	14 (42,4)	10 (43,5)	0,077	74 (29,2)	24 (42,9)	0,156	24 (42,9)	0,029	
Náusea/vômito	18 (6,5)	18 (8,2)	-	-	0,086	18 (7,1)	-	0,378	-	0,029	
Anosmia	22 (8)	17 (7,7)	4 (12,1)	1 (4,3)	0,548	21 (8,3)	5 (8,9)	> 0,999	5 (8,9)	0,791	
Ageusia	20 (7,2)	17 (7,7)	1 (3)	2 (8,7)	0,600	18 (7,1)	3 (5,4)	0,677	3 (5,4)	0,774	
Dor torácica	15 (5,4)	12 (5,5)	1 (3)	2 (8,7)	0,655	13 (5,1)	3 (5,4)	0,361	3 (5,4)	> 0,999	
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão no hospital	7 (5-10)	7 (5-10)	6,5 (4,5-10)	7 (5-11)	0,620	7 (5-10)	7 (5-10)	0,597	7 (5-10)	0,318	
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão na UTI	9 (6-11)	9 (7-11)	8,5 (6-11)	8 (5-14)	0,680	9 (7-11)	8 (6-12)	0,722	8 (6-12)	0,370	
Onda de COVID-19					< 0,001			< 0,001		< 0,001	
3 <sup>a</sup>	108 (39,1)	107 (48,6)	1 (3)	-		108 (42,7)	1 (1,8)		1 (1,8)		
4 <sup>a</sup>	11 (4)	10 (4,5)	-	1 (4,3)		10 (4)	1 (1,8)		1 (1,8)		
5 <sup>a</sup>	50 (18,1)	39 (17,7)	6 (18,2)	5 (21,7)		45 (17,8)	11 (19,6)		11 (19,6)		
6 <sup>a</sup>	88 (31,9)	61 (27,7)	16 (48,5)	11 (47,8)		77 (30,4)	27 (48,2)		27 (48,2)		
Depois da 6 <sup>a</sup> onda	19 (6,9)	3 (1,4)	10 (30,3)	6 (26,1)		13 (5,1)	16 (28,6)		16 (28,6)		
Primeira radiografia de tórax na UTI, n (%)					0,544			0,705		0,244	
Quadrantes afetados, 3-4	22 (9,1)	22 (10)	2 (6,1)	1 (4,3)		24 (9,5)	53 (94,6)		53 (94,6)		
Quadrantes afetados, 1-2	251 (90,9)	198 (90)	31 (93,9)	22 (95,7)		229 (90,5)	3 (5,4)		3 (5,4)		
Aumento de infiltrados em 48 h	214 (77,5)	170 (77,3)	23 (69,7)	21 (91,3)	0,159	193 (76,3)	44 (78,6)	0,098	44 (78,6)	0,835	

CURP-65; *mental Confusion*, Urea, *Respiratory rate*, *Blood pressure*, and *age* = 65 years (CURP-65 em português: Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos); e SAPS; *Simplified Acute Physiology Score*. <sup>a</sup>Dados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. <sup>\*</sup>Comparação entre o Grupo I, o Grupo II e o Grupo III. <sup>\*\*</sup>Comparação entre o Grupo III e o Grupo IV. <sup>†</sup>Comparação entre o Grupo I e o Grupo V. <sup>‡</sup>OBSERVAÇÃO: Grupo I (sem vacinação): pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19; Grupo II (vacinação incompleta): pacientes que não receberam todas as doses recomendadas da vacina contra a COVID-19, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose recebida; Grupo III (vacinação completa): pacientes que receberam as doses necessárias de acordo com o tipo de vacina, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada, com intervalo superior a 14 dias e inferior a 5 meses entre a última dose da vacina e a manifestação da COVID-19; Grupo IV (sem vacinação + vacinação incompleta, isto é, pacientes dos Grupos I e II); e Grupo V (vacinação, isto é, pacientes dos Grupos II e III).



**Tabela 3.** Variáveis respiratórias, analíticas e de tratamento.<sup>a</sup>

Variável	Todos (n = 276)					p <sup>†</sup>
	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	Grupo V Vacinação (n = 56)	
<b>Medicamentos, n (%)</b>						
Antibióticos na admissão na UTI	113 (40,9)	83 (37,7)	12 (52,2)	101 (39,9)	30 (53,6)	0,253
Remdesivir	11 (4,0)	9 (4,1)	-	11 (4,3)	2 (3,6)	0,608
Tocilizumabe	152 (55,1)	110 (50,5)	18 (78,3)	134 (53,0)	41 (73,2)	0,002
Corticosteroides	276 (100)	220 (100)	23 (100)	253 (100)	56 (100)	> 0,999
<b>Suporte respiratório na admissão na UTI, n (%)</b>						
CNAF	3 (1,1)	3 (1,4)	-	3 (1,2)	-	0,717
CPAP	207 (75)	167 (75,9)	19 (82,6)	188 (74,3)	40 (71,4)	
BiPAP	58 (21)	45 (20,5)	4 (17,4)	54 (21,3)	13 (23,2)	
VMI	8 (2,9)	5 (2,3)	-	8 (3,2)	3 (5,34)	
<b>Suporte respiratório durante a internação na UTI, n (%)</b>						
CNAF	235 (85,1)	190 (86,4)	20 (87,0)	215 (85,0)	45 (80,4)	> 0,999
CPAP	237 (85,9)	189 (85,9)	21 (91,3)	216 (85,4)	48 (85,7)	0,753
BiPAP	174 (63,0)	139 (63,2)	15 (65,2)	159 (62,8)	35 (62,5)	0,822
VMI	78 (28,3)	61 (27,7)	7 (30,4)	71 (28,1)	17 (30,4)	0,809
Linfócitos, células × 10 <sup>9</sup> /L	560 (400-800)	500 (400-775)	600 (225-1,275)	500 (400-700)	500 (300-1,000)	0,833
Dimero D, ng/mL	894 (595-1,500)	865 (572-1,362)	767 (543-2,230)	900 (596-1,492)	1,141 (738-2,734)	0,963
Ferritina, ng/mL	911 (532-1,427)	934 (520-1,423)	833 (421-1,476)	911 (524-1,423)	781 (555-1,444)	0,565
Proteína C reativa, mg/L	10,7 (5,3-19,9)	9,6 (5,3-18,1)	15,4 (5,1-21,6)	10,7 (5,3-20)	15 (9,8-22,5)	0,396
LDH, U/L	630 (444-838)	592 (425-805)	381 (313-512)	570 (401-799)	403 (311-533)	< 0,001
FR, ciclos/min	30 ± 6	30 ± 6	28 ± 5	30 ± 6	29 ± 5	0,173
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> na admissão na UTI, mmHg	115 ± 24	116 ± 24	117 ± 24	115 ± 24	113 ± 22	0,636
<b>Pior valor, n (%)</b>						
< 100 mmHg	145 (52,5)	121 (55,0)	7 (30,4)	138 (54,5)	24 (42,9)	
101-150 mmHg	130 (47,1)	99 (45,0)	15 (65,2)	115 (45,4)	31 (55,4)	0,001
151-200 mmHg	1 (0,4)	-	1 (4,3)	-	1 (1,8)	
<b>PEEP/EPAP/CPAP no início da VNI/VMI, mmHg</b>						
No dia da intubação	12,1 ± 1,1	12,1 ± 1,2	12,0 ± 0,8	12,1 ± 1,2	11,9 ± 0,8	0,774
Pior valor durante a internação na UTI	12,7 ± 1,3	12,7 ± 1,3	12,4 ± 0,9	12,7 ± 1,3	12,7 ± 1,3	0,180

Continua...▶

**Tabela 3.** Variáveis respiratórias, analíticas e de tratamento.<sup>a</sup> (Continuação...)

Variável	Todos (n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV Sem vacinação + vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
Pressão de platô, cmH <sub>2</sub> O	24,9 ± 1,7	24,9 ± 1,6	25 ± 2,1	25,8 ± 1,3	0,343	24,9 ± 1,7	0,146	25,3 ± 1,8	0,342
No dia da intubação	27 ± 1,4	27 ± 1,3	26,8 ± 1,9	27,1 ± 1,6	0,862	26,9 ± 1,4	0,773	26,9 ± 1,7	0,836

CNAF: cânula nasal de alto fluxo; VMI: ventilação mecânica invasiva; EPAP: expiratory positive airway pressure (pressão positiva expiratória nas vias aéreas); e VNI: ventilação não invasiva. <sup>a</sup>Dados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. \*Comparação entre o Grupo I, o Grupo II e o Grupo III. \*\*Comparação entre o Grupo III e o Grupo IV. †Comparação entre o Grupo I e o Grupo V. OBSERVAÇÃO: Grupo I (sem vacinação): pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19; Grupo II (vacinação incompleta): pacientes que não receberam todas as doses recomendadas da vacina contra a COVID-19, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose recebida; Grupo III (vacinação completa): pacientes que receberam as doses necessárias de acordo com o tipo de vacina, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada, com intervalo superior a 14 dias e inferior a 5 meses entre a última dose da vacina e a manifestação da COVID-19; Grupo IV (sem vacinação + vacinação incompleta, isto é, pacientes dos Grupos I e II); e Grupo V (vacinação, isto é, pacientes dos Grupos II e III).

FiO<sub>2</sub> < 100) foi maior nos não vacinados, seguidos dos parcialmente vacinados (p = 0,045). Não houve diferença entre os grupos quanto a nenhuma das variáveis relacionadas às pressões respiratórias/ventilatórias, EPAP/CPAP, PEEP, pressão de platô ou pressão de distensão.

### Desfechos

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto a complicações, duração do suporte ventilatório ou tempo de internação na UTI/hospital (Tabela 4). Embora a taxa de mortalidade hospitalar tenha sido maior no grupo com vacinação incompleta (24,2%) do que nos grupos sem vacinação e com vacinação completa (20,5% e 17,4%, respectivamente), a diferença não foi significativa (p = 0,813). Não houve diferenças significativas nos desfechos do estudo entre os pacientes com vacinação completa e aqueles com vacinação incompleta ou sem vacinação, tampouco entre os pacientes com vacinação completa ou incompleta e aqueles sem vacinação.

Após o ajuste, o grupo de pacientes com pelo menos uma dose de vacina e o grupo de pacientes não vacinados apresentaram uma distribuição mais equilibrada de variáveis (Tabela 5). Embora o número de pacientes com complicações graves (OR = 1,49; IC95%: 0,68-3,26), VNI malsucedida (OR = 1,56; IC95%: 0,68-3,59) e mortalidade hospitalar (OR = 1,59; IC95%: 0,68-3,71) tenha sido maior no grupo sem vacinação, nenhum desses desfechos alcançou significância estatística. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de estudo quanto às complicações analisadas no presente estudo (Tabela 6).

### DISCUSSÃO

Neste estudo, não observamos nenhuma relação entre a situação vacinal e os desfechos em pacientes em estado crítico internados na UTI por IRA decorrente de COVID-19.

Desde o início da pandemia de COVID-19, um imenso esforço tem sido feito para elaborar estratégias para conter a infecção pelo SARS-CoV-2. A elaboração de vacinas e a sua disponibilização à população foi uma das prioridades. As vacinas apresentam alta eficácia na prevenção de doença grave, resultando em menores taxas de hospitalização, internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica e, em última análise, mortalidade.<sup>(7-11)</sup> Esses achados foram observados em diferentes contextos geográficos.<sup>(20-24)</sup> No entanto, em pacientes admitidos na UTI em estado crítico em virtude da COVID-19, os desfechos e sua relação com a situação vacinal são controversos.

Em um estudo pequeno realizado em 2021, Morales et al. mostraram que não houve diferenças significativas entre pacientes com vacinação completa, incompleta ou sem vacinação quanto ao tempo de internação ou à mortalidade.<sup>(13)</sup> Grapsa et al. analisaram pacientes com SDRA causada por COVID-19 e a necessidade de ventilação mecânica invasiva e observaram menor

**Tabela 4.** Desfechos dos pacientes.<sup>a</sup>

Desfecho	Todos (n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
SDRA, n (%)	259 (93,6)	206 (93,6)	32 (97,0)	21 (91,3)	0,660	238 (94,1)	0,641	53 (94,6)	> 0,999
Grau, n (%)	96 (37,1)	76 (36,9)	12 (37,5)	8 (38,1)	0,993	88 (37,0)	0,919	20 (37,7)	0,910
Moderado	163 (62,9)	130 (63,1)	20 (62,5)	13 (61,9)		150 (63,0)		33 (62,3)	
Grave	3,6 ± 1,2	3,6 ± 1,1	4,1 ± 1,9	3,6 ± 0,9	0,058	3,7 ± 1,2	0,745	3,9 ± 1,6	0,157
Pontuação no SOFA no momento da admissão na UTI	6,1 ± 3,7	5,9 ± 3,7	6,5 ± 3,7	6,2 ± 3,5	0,705	6,1 ± 3,7	0,816	6,4 ± 3,6	0,438
Pior valor durante a internação na UTI	99 (35,9)	84 (38,2)	9 (27,3)	6 (26,1)	0,282	93 (36,8)	0,307	15 (26,8)	0,112
Hiperglicemia, n (%)	10 (3,6)	10 (4,5)	-	-	0,267	10 (4,0)	> 0,999	-	0,221
Sangramento grave, n (%)	67 (24,3)	50 (22,7)	10 (30,3)	7 (30,4)	0,493	60 (23,7)	0,472	17 (30,4)	0,234
Lesão renal aguda, n (%)	64 (23,2)	49 (22,3)	7 (21,2)	8 (34,8)	0,296	56 (22,1)	0,169	15 (26,8)	0,523
Agitação/delírio hiperativo, n (%)	56 (20,3)	43 (19,5)	7 (21,2)	6 (26,1)	0,752	50 (19,8)	0,470	12 (23,2)	0,542
Fraqueza adquirida na UTI, n (%)	21 (7,6)	16 (7,3)	3 (9,1)	2 (8,7)	0,915	19 (7,5)	0,690	5 (8,9)	0,777
Doença tromboembólica, n (%)	22 (8,0)	20 (9,1)	-	2 (8,7)	0,197	20 (7,9)	0,703	2 (3,6)	0,268
Fibrilação atrial, n (%)	4 (1,4)	4 (1,8)	-	-	0,597	4 (1,6)	> 0,999	-	0,586
Acidente vascular cerebral, n (%)	46 (16,7)	39 (17,7)	4 (12,1)	3 (13,0)	0,642	43 (17,0)	0,776	7 (12,5)	0,349
Barotrauma, n (%)	102 (37,0)	82 (37,3)	9 (27,3)	11 (47,8)	0,286	91 (36,0)	0,259	20 (35,7)	0,781
Infecção hospitalar, n (%)	79 (29,5)	64 (29,8)	7 (23,3)	8 (34,8)	0,649	71 (29,0)	0,559	15 (28,3)	0,849
Falha da VNI de primeira linha	70 (27,3)	56 (27,3)	7 (24,1)	7 (31,8)	0,830	63 (26,0)	0,622	14 (27,5)	0,985
Falha da VNI de primeira linha com ordem de não intubar	5 (17,2)	4 (16,7)	1 (50,0)	-	0,344	5 (10,2)	> 0,999	1 (20,0)	> 0,999
Falha da VNI pós-extubação	6 (3-10)	5 (3-10)	7 (3-11)	6 (5-15)	0,865	5,5 (3-10)	0,852	6 (4-12)	0,813
Duração da VNI, dias	13 (6-29)	13 (6-28)	7 (2-19)	35 (10-56)	0,051	13 (6-25)	0,055	11 (4-35)	0,811
Duração da VMI, dias	31 (11,2)	24 (10,9)	2 (6,1)	5 (21,7)	0,178	26 (10,3)	0,156	7 (12,5)	0,736
Traqueotomia, n (%)	4 (1,4)	4 (1,4)	-	-	0,597	4 (1,6)	> 0,999	-	0,586
ECMO, n (%)	27 (14-43)	27 (15-45)	14 (6-31)	43 (26-87)	0,798	24 (13-43)	0,522	10 (6,0-16,5)	0,875
Tempo de internação na UTI, dias	32 (18-51)	39 (19-51)	17 (6-31)	50 (26-129)	0,583	30 (17-50)	0,300	18 (11-26)	0,628
Tempo de internação no hospital, dias	55 (19,9)	43 (19,5)	8 (24,2)	4 (17,4)	0,780	51 (20,2)	> 0,999	12 (21,4)	0,753
Mortalidade na UTI	46 (17,4)	35 (16,7)	8 (25,0)	3 (13,6)	0,454	43 (17,8)	0,625	11 (20,3)	0,522
Mortalidade na UTI com ordem de não intubar									

Continua...▶



Tabela 4. Desfechos dos pacientes.<sup>a</sup> (Continuação...)

Desfecho	Todos					p <sup>†</sup>
	Grupo I Sem vacinação	Grupo II Vacinação incompleta	Grupo III Vacinação completa	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta	Grupo V Vacinação	
Mortalidade hospitalar	57 (20,7)	8 (24,2)	4 (17,4)	53 (19,3)	12 (21,4)	0,932
Mortalidade hospitalar com ordem de não intubar	48 (18,2)	8 (25,0)	3 (13,6)	45 (18,6)	11 (20,4)	0,640

VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; e ECMO: extracorpórea membrana oxygenation (oxigenação por membrana extracorpórea). <sup>a</sup>Dados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. \*Comparação entre o Grupo I, o Grupo II e o Grupo III. \*\*Comparação entre o Grupo III e o Grupo IV. †Comparação entre o Grupo I e o Grupo V. OBSERVAÇÃO: Grupo I (sem vacinação): pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19; Grupo II (vacinação incompleta): pacientes que não receberam todas as doses recomendadas da vacina contra a COVID-19, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose recebida; Grupo III (vacinação completa): pacientes que receberam as doses necessárias de acordo com o tipo de vacina, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada, com intervalo superior a 14 dias e inferior a 5 meses entre a última dose da vacina e a manifestação da COVID-19; Grupo IV (sem vacinação + vacinação incompleta, isto é, pacientes dos Grupos I e II); e Grupo V (vacinação, isto é, pacientes dos Grupos II e III).

mortalidade em pacientes com vacinação completa do que em controles não vacinados ou parcialmente vacinados.<sup>(14)</sup> Graselli et al. mostraram que embora a vacinação tenha diminuído o risco de internação na UTI, a situação vacinal não se relacionou com a mortalidade hospitalar ou na UTI em pacientes admitidos na UTI.<sup>(15)</sup> Finalmente, em um estudo multicêntrico com pacientes admitidos na UTI, Otto et al. mostraram que pacientes vacinados tiveram menos dias de ventilação mecânica invasiva, internação na UTI e internação hospitalar.<sup>(16)</sup> Embora a mortalidade bruta tenha sido maior em pacientes vacinados, a mortalidade ajustada pela análise multivariada não mostrou nenhuma relação entre a situação vacinal e a mortalidade hospitalar ou na UTI.

Como em estudos anteriores, no presente estudo os pacientes vacinados eram mais velhos e apresentavam mais comorbidades,<sup>(13-16)</sup> provavelmente porque indivíduos mais velhos e com comorbidades sejam o principal alvo das campanhas de vacinação. No grupo sem vacinação, observamos maior proporção de pacientes com IRA grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 mmHg) no momento da admissão na UTI, bem como níveis aumentados de LDH e dímero D, parâmetros relacionados com pior prognóstico clínico.<sup>(25)</sup> No entanto, os níveis de proteína C reativa, um parâmetro relacionado com o processo inflamatório, foram maiores nos pacientes vacinados, especialmente naqueles com vacinação completa. Não obstante, os principais resultados referentes a complicações da COVID-19, tempo de internação na UTI/hospital e mortalidade não apresentaram relação com a situação vacinal. Foram contabilizadas as variações da prevalência de diferentes variantes do SARS-CoV-2 durante o período do estudo, o que poderia ter modificado os resultados da vacinação ao ajustar a variável "onda da pandemia de COVID-19" (agrupando os pacientes internados durante as ondas 3 e 4 e os internados durante as ondas 5, 6 e posteriormente) na análise pareada.

Embora estudos anteriores tenham usado diferentes definições de pacientes com vacinação incompleta, usamos a definição sugerida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, a qual também foi usada no supracitado estudo multicêntrico realizado na Grécia.<sup>(14)</sup> Essa definição leva em conta o recebimento ou não da dose de reforço, conforme recomendação das autoridades de saúde. A fim de avaliar o impacto potencial da vacinação nos desfechos clínicos em pacientes em estado crítico, fizemos comparações dividindo os pacientes em três grupos com base em sua situação vacinal. O objetivo dessas comparações foi avaliar quaisquer diferenças ou associações entre a situação vacinal e os desfechos clínicos. Em virtude das dúvidas a respeito do papel da vacinação incompleta nos desfechos dos pacientes, realizamos análises adicionais agrupando pacientes parcialmente vacinados e pacientes não vacinados e comparando pacientes não vacinados àqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina. Nenhuma dessas análises, incluindo a análise de pareamento por escore de propensão comparando

**Tabela 5.** Comparação das características sociodemográficas, clínicas e analíticas dos pacientes pareadas pelo escore de propensão.<sup>a</sup>

Variável	Vacinação (n = 52)	Sem vacinação (n = 52)	p	SMD, %
Sexo masculino, n (%)	39 (75)	39 (75)	> 0,999	-
Idade, anos	63,1 ± 12,6	61,9 ± 13,7	0,551	8,3
Comorbidades, n (%)				
Obesidade	22 (43,3)	20 (38,5)	0,845	5,4
Tabagismo atual	3 (5,8)	2 (3,8)	> 0,999	6,2
Hipertensão	24 (46,2)	22 (42,3)	0,832	5,9
Dislipidemia	23 (44,2)	20 (38,5)	0,690	8,3
Diabetes mellitus	18 (34,6)	16 (30,8)	0,804	6,9
Doença pulmonar crônica	11 (21,2)	11 (21,2)	> 0,999	-
Doença cardíaca crônica	7 (13,5)	5 (9,6)	0,727	9,8
Doença renal crônica	5 (9,6)	4 (7,7)	> 0,999	4,6
Doença hepática crônica	3 (5,8)	2 (3,8)	> 0,999	6,2
Câncer ativo	2 (3,8)	3 (5,8)	> 0,999	6,5
Acidente vascular cerebral	2 (3,8)	2 (3,8)	> 0,999	8,0
Doença autoimune	1 (1,9)	2 (3,8)	> 0,999	8,0
Imunossupressão	10 (19,2)	10 (19,2)	> 0,999	-
Índice de Comorbidade de Charlson	2 (1-3)	2 (1-3)	0,963	6,3
Onda de COVID-19, n (%)				
3 <sup>a</sup> a 5 <sup>a</sup>	13 (25,0)	14 (26,9)	> 0,999	3,3
6 <sup>a</sup> e depois	39 (75,0)	38 (73,1)		
Admitido na UTI vindo do PS, n (%)	12 (23,1)	12 (23,1)	> 0,999	-
CURB-65	3 (2-3)	3 (2-3)	0,204	17,1
SAPS II	33,4 ± 10,1	32,2 ± 7,2	0,328	13,7
Ordem de não intubar, n (%)	2 (3,8)	3 (5,8)	> 0,999	6,2
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão no hospital	7 (5-9)	7 (5-10)	0,337	11,1
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão na UTI	8 (6-12)	8 (7-12)	0,795	2,0
3-4 quadrantes afetados na primeira radiografia de tórax na UTI, n (%)	49 (94,2)	47 (90,4)	0,727	9,8
Aumento de infiltrados em 48 h, n (%)	42 (80,8)	35 (67,3)	0,167	22,6
Apoio respiratório na admissão na UTI, n (%)				
CPAP	37 (71,2)	39 (75,0)	0,851	5,2
BiPAP	12 (23,1)	13 (25,0)	> 0,999	2,7
Outros (CNAF/VMI)	3 (5,8)	1 (4,5)	0,625	13,9
Medicamentos, n (%)				
Antibióticos na admissão na UTI	27 (51,9)	17 (32,7)	0,076	28,0
Remdesivir	2 (3,8)	2 (3,8)	> 0,999	-
Tocilizumabe	36 (69,2)	33 (63,5)	0,648	9,5
Corticosteroides	52 (100)	52 (100)	> 0,999	-
Dímero D, ng/mL	1.281 (756-2.884)	1.068 (771-2.103)	0,278	2,3
Proteína C reativa, mg/L	12,8 (5,2-21,3)	15,0 (9,5-20,8)	0,006	31,6
LDH, U/L	399 (302-535)	531 (393-783)	0,003	44,8
FR, ciclos/min	29 ± 5	30 ± 7	0,557	8,2
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> na admissão na UTI, mmHg	112 ± 21	114 ± 17	0,554	8,3

SMD: *standardized mean difference* (diferença média padronizada); CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age = 65 years* (CURP-65 em português: Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos); SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; CNAF: cânula nasal de alto fluxo; e VMI: ventilação mecânica invasiva. <sup>a</sup>Dados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado.

pacientes não vacinados a pacientes que receberam pelo menos uma dose de vacina, mostrou um melhor prognóstico em pacientes com vacinação completa ou incompleta. Múltiplos fatores podem contribuir para o fato de a vacinação não proteger contra a COVID-19 crítica, incluindo a idade, o tipo de vacina, a variante do vírus e a imunossupressão.<sup>(26)</sup> Além disso, outros fatores desconhecidos podem contribuir para a falta

de eficácia da vacina em pacientes vacinados com COVID-19 grave. Apesar desses achados, na ausência de uma diferença estatisticamente significativa, é importante observar que as proporções de pacientes com complicações graves, VNI malsucedida e mortalidade hospitalar foram maiores em pacientes não vacinados do que naqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina na amostra pareada pelo

**Tabela 6.** Comparação dos desfechos dos pacientes pareados pelo escore de propensão.<sup>a</sup>

Variável	Vacinação (n = 52)	Sem vacinação (n = 52)	p	SMD, %
Suporte respiratório durante a internação na UTI, n (%)				
CNAF	41 (78,8)	47 (90,4)	0,109	0,27
CPAP	44 (84,6)	45 (86,5)	> 0,999	3,5
BiPAP	33 (63,5)	36 (69,2)	0,678	8,6
VMI	16 (30,8)	16 (30,8)	-	-
Pontuação no SOFA no momento da admissão na UTI	4,0 ± 1,6	3,9 ± 0,9	0,659	6,2
Pior valor durante a internação na UTI	6,4 ± 3,5	6,4 ± 3,9	0,878	2,1
Pacientes com complicações, n (%)	28 (53,8)	33 (63,5)	0,487	12,0
Hiperglicemia, n (%)	14 (26,9)	15 (28,8)	> 0,999	3,0
Sangramento grave, n (%)	-	3 (5,8)	-	24,5
Lesão renal aguda, n (%)	15 (28,8)	13 (25,0)	0,815	6,5
Agitação/delírio hiperativo, n (%)	15 (28,8)	13 (25,0)	0,804	6,9
Fraqueza adquirida na UTI, n (%)	12 (23,1)	8 (15,4)	0,424	14,7
Doença tromboembólica, n (%)	5 (9,6)	3 (5,8)	0,727	9,8
Fibrilação atrial, n (%)	2 (3,8)	5 (9,6)	0,453	15,8
Barotrauma, n (%)	6 (11,5)	4 (7,7)	0,754	8,7
Infecção hospitalar, n (%)	18 (34,6)	20 (38,5)	0,815	6,5
Falha da VNI de primeira linha <sup>b</sup> , n (%)	14 (28,6)	19 (36,5)	0,664	9,3
Duração da VNI, dias	5 (3-7)	4 (3-7)	0,824	1,5
Duração da VMI, dias	14 (8-21)	13 (9-22)	0,927	5,2
Traqueotomia, n (%)	6 (11,5)	3 (5,8)	0,508	13,9
ECMO, n (%)	-	1 (1,9)	-	13,9
Internação na UTI, dias	10,5 (6-19,5)	10 (6-16,5)	0,912	7,8
Internação no hospital, dias	19 (12-26,5)	18 (11-26)	0,725	10,7
Mortalidade na UTI, n (%)	12 (23,1)	16 (30,8)	0,503	12,4
Mortalidade hospitalar, n (%)	13 (25,0)	18 (34,6)	0,405	14,5

SMD: *standardized mean difference* (diferença média padronizada); CNAF: cânula nasal de alto fluxo; VMI: ventilação mecânica invasiva; VNI: ventilação não invasiva; e ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea). <sup>a</sup>Dados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. <sup>b</sup>Em 101 pacientes em VNI de primeira linha ou após a falha da CNAF (49 pacientes no grupo vacinação e 52 pacientes no grupo sem vacinação).

escore de propensão. A presença de uma OR de 1,93 para mortalidade hospitalar é relevante mesmo na ausência de significância estatística e poderia fornecer mais evidências a favor da vacinação sistemática contra a COVID-19, não só porque a vacinação pode reduzir o risco de infecção e doença grave, mas também porque os desfechos podem ser piores em pacientes não vacinados que estejam em estado crítico.

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, embora a amostra tenha sido grande (276 pacientes em estado crítico), os grupos de pacientes com vacinação completa e incompleta foram relativamente pequenos. É possível que isso tenha tido impacto na significância estatística das diferenças entre os grupos. Segundo, por se tratar de um estudo unicêntrico cujo protocolo de trabalho baseou-se principalmente no tratamento da IRA com VNI, é possível que os resultados estejam mais relacionados com o manejo dos pacientes do que com a situação vacinal. Finalmente, analisamos todos os pacientes internados desde o início da vacinação, independentemente da variante predominante. A variante Delta predominou durante os primeiros meses após o início da vacinação, e a variante Ômicron predominou a partir de setembro de 2021. No entanto, estudos de correlação realizados na

Europa mostraram que, embora não tenha melhorado significativamente a taxa de infecção nos primeiros quatro meses de 2022, a vacinação teve impacto nos sistemas de saúde, nas hospitalizações, nas internações na UTI e na mortalidade.<sup>(27)</sup> Esse benefício diminuiu no último mês de 2022, um achado que é consistente com observações anteriores e indica que, embora uma dose de reforço restaure temporariamente os níveis de anticorpos e aumente a imunidade mediada por células, a proteção contra diferentes desfechos da infecção pela variante Ômicron começa a diminuir 3-4 meses depois da administração.<sup>(27)</sup>

Está bem demonstrado que as vacinas previnem hospitalização, doença grave e morte por COVID-19.<sup>(28)</sup> O que não está tão claro é como pacientes vacinados ou parcialmente vacinados se saem em comparação com pacientes não vacinados em casos de IRA por COVID-19. Este estudo não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa dos desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico e vacinados contra o SARS-CoV-2. No entanto, os IC foram amplos e as estimativas pontuais de mortalidade favoreceram os pacientes que receberam pelo menos uma dose da vacina contra a COVID-19. São necessários mais e maiores estudos para determinar a conexão entre a situação vacinal e o prognóstico da

COVID-19 crítica, bem como para emparelhar fatores relacionados ao paciente, tipo de vacina e variante do vírus com seus efeitos nesses pacientes.

participaram da coleta e interpretação dos dados e revisaram a versão final do artigo.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Pedro Nogueira Costa planejou o estudo, interpretou os dados e escreveu o artigo. Os demais autores

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Brainard J, Jones NR, Lake IR, Hooper L, Hunter PR. Community use of face masks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: a rapid scoping review. *Euro Surveill.* 2020;25(49):2000725. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.49.2000725>
- Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):e26-e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalmika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2022;17(1):e0260733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260733>
- Wada N, Li Y, Hino T, Gagne S, Valtchinov VI, Gay E, et al. COVID-19 Vaccination reduced pneumonia severity. *Eur J Radiol Open.* 2022;9:100456. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100456>
- Singhal J, Goel C, Gupta V, Sachdeva M, Sanjappa S, Koushal V, et al. Comparison of Imaging Severity Between Vaccinated and Unvaccinated COVID-19 Patients: Perspective of an Indian District. *Cureus.* 2022;14(10):e30724. <https://doi.org/10.7759/cureus.30724>
- Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2021;398(10309):1407-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA.* 2021;326(20):2043-2054. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499>
- He X, Su J, Ma Y, Zhang W, Tang S. A comprehensive analysis of the efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines. *Front Immunol.* 2022;13:945930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945930>
- Whittaker R, Bråthen Kristofferson A, Valcarcel Salamanca B, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, et al. Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(6):871-878. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.033>
- Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):22777. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>
- Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;12(12):CD015477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477>
- Federico M. How Do Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Protect from Severe Disease?. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10374. <https://doi.org/10.3390/ijms231810374>
- Morales Varas G, Sánchez Casado M, Padilla Peinado R, Morán Gallego F, Buj Vicente M, Rodríguez Villamizar A. Effects of vaccination against COVID-19 on the evolution of critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2022;46(10):588-590. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.12.009>
- Grapsa E, Adamos G, Andrianopoulos I, Tsolaki V, Giannakoulis VG, Karavidas N, et al. Association Between Vaccination Status and Mortality Among Intubated Patients With COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2235219. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.35219>
- Grasselli G, Zanella A, Carlesso E, Florio G, Canakoglu A, Bellani G, et al. Association of COVID-19 Vaccinations With Intensive Care Unit Admissions and Outcome of Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia in Lombardy, Italy. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2238871. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38871>
- Otto M, Burrell AJC, Neto AS, Allegro PV, Trapani T, Cheng A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with one, two and three doses of vaccination against COVID-19 in Australia. *Intern Med J.* 2023;53(3):330-338. <https://doi.org/10.1111/imj.15884>
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in *JAMA* 1994 May 4;271(17):1321]. *JAMA.* 1993;270(24):2957-2963. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Johnson S, Mielke N, Mathew T, Maine GN, Chen NW, Bahl A. Predictors of hospitalization and severe disease due to breakthrough SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated individuals. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022;3(4):e12793. <https://doi.org/10.1002/emp2.12793>
- Semenzato L, Botton J, Baricault B, Deloumeaux J, Joachim C, Sylvestre E, et al. Vaccine effectiveness against severe COVID-19 outcomes within the French overseas territories: A cohort study of 2-doses vaccinated individuals matched to unvaccinated ones followed up until September 2021 and based on the National Health Data System. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274309>
- Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):816. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07814-4>
- Gram MA, Emborg HD, Schelde AB, Friis NU, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection or COVID-19 hospitalization with the Alpha, Delta, or Omicron SARS-CoV-2 variant: A nationwide Danish cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(9):e1003992. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003992>
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AIMukdad S, Yassin HM, Al-Khatib HA, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1804-1816. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200797>
- Keykavousi K, Nourbakhsh F, Abdollahpour N, Fazeli F, Sedaghat A, Soheili V, et al. A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *Int J Anal Chem.* 2022;2022:9006487. <https://doi.org/10.1155/2022/9006487>
- Petráš M, Mláčálik R, Janovská D, Čelko AM, Dáňová J, Selinger E, et al. Risk factors affecting COVID-19 vaccine effectiveness identified from 290 cross-country observational studies until February 2022: a meta-analysis and meta-regression. *BMC Med.* 2022;20(1):461. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02663-z>
- Rzymiski P, Kasianchuk N, Sikora D, Poniedziałek B. COVID-19 vaccinations and rates of infections, hospitalizations, ICU admissions, and deaths in Europe during SARS-CoV-2 Omicron wave in the first quarter of 2022. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28131. <https://doi.org/10.1002/jmv.28131>
- Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(12):459-465. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7112e1>