
EFETIVIDADE VACINAL

e mortalidade em pacientes
com transtornos mentais na
pandemia de Covid-19

Fabício Emanuel Soares de Oliveira
Hercílio Martelli Júnior

EFETIVIDADE VACINAL

e mortalidade em pacientes
com transtornos mentais na
pandemia de Covid-19

— série —
RELATÓRIOS
TÉCNICOS

©Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes

Wagner de Paulo Santiago
Reitor

Dalton Caldeira Rocha
Vice-Reitor

Ivana Ferrante Rebello
Pró-Reitora de Ensino

Rogério Othon Teixeira Alves
Pró-Reitor de Extensão

Maria das Dores Magalhães Veloso
Pró-Reitora de Pesquisa

Pablo Peron de Paula
Pró-Reitor de Planejamento, Gestão e Finanças

Marlon Cristian Toledo Pereira
Pró-Reitor de Pós-Graduação

©Editora Unimontes

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro
Editora-Chefe

Conselho Editorial

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro
Gustavo Henrique Cepolini Ferreira
Ivana Ferrante Rebello
Leandro Luciano Silva Ravnjak
Luiz Henrique Carvalho Penido
Patrícia Takaki Neves
Tânia Marta Maia Fialho
Vanessa de Andrade Royo

Apoio:



EFETIVIDADE VACINAL

e mortalidade em pacientes
com transtornos mentais na
pandemia de Covid-19

Fabício Emanuel Soares de Oliveira
Hercílio Martelli Júnior

Jésus Ricardo de Faria Almeida
Projeto gráfico e diagramação

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro
Jésus Ricardo de Faria Almeida
Capa

Angela Heloiza Benedito Buxton
Revisão linguística

Maria Clara Maciel de A. Ribeiro
Maria Gabriela de Souza
Luana Pereira Santos
Equipe editorial

Este livro foi selecionado por edital e submetido a parecer duplo-cego.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

E27 Efetividade vacinal e mortalidade em pacientes com transtornos mentais na pandemia de Covid-19 [livro eletrônico] / Fabrício Emanuel Soares de Oliveira, Hercílio Martelli Júnior. -- Montes Claros, MG : Editora Unimontes, 2026. -- (Série Relatórios Técnicos).
50 p. il. ; E-book (PDF).

Bibliografia.

Modo de acesso: world wide web

<http://www.editora.unimontes.br/index.php/ebook>

ISBN: 978-85-7739-814-0. E-book (PDF).

1. Pandemia – Covid-19. 2. Coronavírus. 3. Vacina – Covid-19. 4. Transtornos mentais. 5. Esquizofrenia. 6. Tabagismo. 7. Alcoolismo. 8. Drogas ilícitas. I. Oliveira, Fabrício Emanuel Soares de. II. Martelli Júnior, Hercílio. III. Título. IV. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Biblioteca Central Professor Antônio Jorge / Roseli Damaso – CRB-6/1892



O conteúdo desta obra, quando não houver indicação específica em contrário, é disponibilizado sob a Licença Creative Commons 4.0 Atribuição – Não Comercial – Sem Derivações. Os direitos desta edição pertencem à Editora Unimontes.

©**Editora Unimontes**

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

Montes Claros - Minas Gerais - Brasil, CEP 39401-089 - Caixa Postal 126.

www.editora.unimontes.br | editora@unimontes.br

Filiada à



Sumário

Apresentação	8
Introdução	10
Métodos.....	18
Resultados e discussão.....	26
Conclusão e recomendações.....	38
Produtos científicos.....	42
Referências.....	44
Dados dos autores	52

Apresentação

A presente obra consolida os resultados da tese intitulada “Efetividade vacinal e mortalidade em pacientes com transtornos mentais na pandemia de Covid-19”, desenvolvida no âmbito do curso de Doutorado em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). O estudo é de autoria de Fabrício Emanuel Soares de Oliveira e Hercílio Martelli Júnior, vinculados à referida instituição.

Embora a literatura já tenha demonstrado que pacientes com transtornos mentais e transtornos por uso de substâncias apresentam maior risco de desfechos graves da COVID-19, poucos estudos de larga escala avaliaram, de forma específica e controlada, a efetividade das vacinas nessa população vulnerável. Diante desse cenário, o estudo propôs-se a analisar, comparativamente, a proteção conferida pelas vacinas contra a COVID-19 em pacientes diagnosticados com transtornos mentais (com ênfase na esquizofrenia) e transtornos relacionados ao uso de álcool, tabaco e substâncias psicoativas ilícitas, bem como a caracterizar os fatores associados à mortalidade por COVID-19 nesses grupos.

Do ponto de vista metodológico, a pesquisa caracteriza-se como um estudo epidemiológico observacional do tipo coorte retrospectiva de base nacional, conduzido a partir dos dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), do Ministério da Saúde do Brasil. A amostra final foi composta por 2.131.089 pacientes adultos com diagnóstico laboratorial confirmado de COVID-19, notificados entre fevereiro de 2020 e fevereiro de 2023. Foram analisadas exposições como transtornos mentais (ansiedade, depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia), transtorno por uso de álcool, transtorno por uso de tabaco e uso de substâncias psicoativas ilícitas.

A relevância social e técnica deste produto reside na sua contribuição para a formulação de políticas públicas de saúde mais equitativas e baseadas em evidências. Ao identificar vulnerabilidades específicas e quantificar a efetividade vacinal em populações frequentemente negligenciadas, o estudo oferece subsídios concretos para a criação de protocolos clínicos diferenciados, campanhas de vacinação ativa e integração entre os serviços de saúde mental, atenção primária e vigilância epidemiológica. Trata-se de resultados ainda pouco explorados na literatura científica brasileira, especialmente com base em amostras de grande porte, conferindo ao produto um médio teor inovativo pela combinação de conhecimentos pré-estabelecidos em uma nova perspectiva analítica.

O presente documento constitui, portanto, um Relatório Técnico Conclusivo, no qual o leitor encontrará a descrição detalhada da trajetória metodológica, a análise dos resultados, a discussão à luz da literatura e as recomendações para a prática clínica e gestão em saúde. A obra integra a linha de pesquisa em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Montes Claros e não contou com fontes de financiamento externas, tendo sido desenvolvida com recursos institucionais e próprios dos autores. Espera-se que este trabalho possa contribuir, efetivamente, para o fortalecimento de um sistema de cuidado mais justo, inclusivo e preparado para futuras emergências sanitárias.

Boa leitura.

Fabício Emanuel Soares de Oliveira
Hercilio Martelli Júnior

Introdução

A infecção por COVID-19, na maioria dos casos, causa sintomas leves ou é assintomática. No entanto, em algumas pessoas, especialmente, naquelas com comorbidades e idades mais avançadas, a doença pode evoluir para sintomas graves e levar ao óbito. Comorbidades como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, obesidade e doenças pulmonares crônicas foram amplamente associadas a piores desfechos clínicos da COVID-19 na literatura científica (Khan *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2021, 2022). Diante dessa crise global de saúde pública, pesquisas sobre os fatores de risco e os mecanismos envolvidos na progressão da COVID-19 tornaram-se essenciais para a formulação de estratégias a fim de aprimorar o atendimento, a prevenção e a organização dos cuidados em saúde. Esses estudos têm contribuído para a definição de prioridades na vacinação e para o desenvolvimento de políticas de saúde pública mais eficazes, com o objetivo de reduzir o impacto da doença em grupos vulneráveis e melhorar o preparo dos sistemas de saúde para futuras emergências (Siddiqui *et al.*, 2022; Mosadeghrad *et al.*, 2024).

Os transtornos mentais afetam mais de um bilhão de pessoas no mundo e representam parcela crescente da carga global de doenças, passando da 13^a para a 7^a posição entre as principais causas de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), entre 1990 e 2019, com destaque para depressão, ansiedade e esquizofrenia. Esse impacto resulta em perdas econômicas estimadas em 6 trilhões de dólares nas próximas décadas, principalmente pela queda de produtividade, e é agravado pela baixa prioridade orçamentária da saúde mental, que recebe menos de dois por cento do financiamento em muitos países. O problema atinge, desproporcionalmente, países de baixa e média renda, mas, também, se reflete em nações de alta renda, incluindo o Brasil, que apresenta elevadas taxas de depressão e ansiedade. Além das consequências clínicas e econômicas, indivíduos com transtornos mentais, frequentemente, sofrem violações de direitos humanos, o que evidencia a urgência de ampliar investimentos, reduzir o estigma e reformar os sistemas de cuidado em saúde mental para enfrentar esse desafio global (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators).

Os transtornos mentais estão associados à redução da satisfação com a vida e a piores desfechos em saúde, incluindo maior mortalidade, presença de comorbidades, estilo de vida não saudável e redução da expectativa de vida (Schmitt; Reich-Erkelenz; Falkai, 2020). Durante a pandemia de COVID-19, observou-se aumento expressivo dos transtornos mentais na população geral (Leung *et al.*, 2022). Pacientes com transtornos mentais graves apresentaram maior suscetibilidade à infecção pelo Sars-CoV-2, associada a fatores cognitivos, comportamentais, dificuldades de adesão às medidas preventivas, comorbidades e barreiras de acesso aos serviços de saúde (Wang *et al.*, 2021).

Os transtornos de ansiedade já configuravam uma questão relevante de saúde pública global antes do surgimento da pandemia de COVID-19, apresentando uma prevalência estimada em 12,1% (IC95%: 9,4%–15,4%) na população mundial (Charlson *et al.*, 2019). Com a emergência da crise sanitária, um conjunto de fatores psicossociais atuou como catalisador do sofrimento mental. Medidas restritivas de mobilidade, o temor constante de contaminação pelo vírus, a instabilidade socioeconômica generalizada e o isolamento social prolongado criaram um ambiente propício para a exacerbação de condições psíquicas preexistentes e o surgimento de novas manifestações. Esse contexto resultou no significativo agravamento

de quadros de ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático, com impacto, particularmente, acentuado em grupos populacionais já vulneráveis, como idosos, pessoas com doenças crônicas e aquelas em situação de pobreza, além dos profissionais da linha de frente de enfrentamento à pandemia, expostos à elevada carga de trabalho, risco de infecção e estresse traumático repetido (Huang; Zhao, 2020).

A pandemia de COVID-19 não apenas representou uma crise de saúde física, mas também aprofundou uma epidemia paralela de sofrimento psicológico, na qual o isolamento social forçado e a solidão emergiram como determinantes centrais. A privação prolongada de contatos sociais significativos e do suporte comunitário criou um terreno fértil para o surgimento e a exacerbação de transtornos mentais, em especial a depressão. Contudo, em meio a esse cenário desafiador, a pesquisa também iluminou caminhos de proteção e resiliência. O suporte social foi, reiteradamente, identificado como um fator crucial para a mitigação dos efeitos negativos do isolamento. Da mesma forma, a resiliência individual, entendida como a capacidade de adaptação e recuperação face à adversidade, mostrou-se uma característica psicológica fundamental para atenuar o impacto do estresse crônico. Juntos, esses achados evidenciam a natureza multifatorial e dinâmica do bem-estar mental, destacando a complexa interação entre fatores ambientais adversos e recursos psicológicos e sociais internos. Essa compreensão sublinha a necessidade de políticas de saúde mental que atuem simultaneamente na redução do isolamento estrutural e no fortalecimento dos mecanismos individuais e coletivos de enfrentamento (Xiao *et al.*, 2023).

Entre os transtornos mentais graves, como esquizofrenia e transtorno bipolar, os impactos foram particularmente expressivos. Estudo populacional realizado na Suécia mostrou que esses pacientes apresentaram risco três vezes maior de morte por COVID-19 (Maripuu *et al.*, 2021). A literatura indica associação consistente entre transtornos graves e piores desfechos (Maripuu *et al.*, 2021), enquanto os resultados referentes a transtornos mais comuns, como ansiedade e depressão, permanecem conflitantes (Jeon *et al.*, 2021; Poblador-Plou *et al.*, 2020).

No período pós-pandêmico, persistem desafios importantes, especialmente, quanto à prevenção e ao tratamento dos transtornos de ansiedade. A escassez de serviços especializados e o estigma ainda limitam o

acesso ao cuidado, reforçando a necessidade de fortalecimento das políticas públicas de saúde mental, com foco na atenção primária e na continuidade assistencial (Penninx *et al.*, 2022).

O consumo de substâncias também assumiu papel relevante na pandemia. O transtorno por uso de álcool é classificado como transtorno mental no DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014) e tem sido associado a maior risco de morte por COVID-19, além de aumento da mortalidade entre indivíduos etilistas no período trans pandêmico. Trata-se de um dos transtornos mais prevalentes, sobretudo entre homens, com impacto significativo sobre a saúde física, mental e social, além de elevar o risco de desfechos graves na COVID-19 (Schwarzinger *et al.*, 2023).

Quanto ao tabagismo, evidências indicam maior vulnerabilidade a hospitalizações, internações em UTI e óbitos, além de maior gravidade da COVID-19. Embora alguns estudos apontem maior mortalidade entre fumantes, outros não identificaram associação consistente, mantendo o tema em debate na literatura (Izcovich *et al.*, 2020; Williamson *et al.*, 2020).

De forma geral, o isolamento social favoreceu o uso de substâncias como estratégia de enfrentamento mal adaptativa (Wang *et al.*, 2021). Apesar de certa estabilidade no consumo global de drogas, houve mudanças nos padrões de uso e maior adoção de substâncias como a cannabis para lidar com o estresse. As interrupções nos mercados ilícitos também induziram comportamentos de risco associados à busca por drogas (Frank *et al.*, 2022). O transtorno por uso de substâncias mostrou-se fator predisponente para infecção e desfechos desfavoráveis da COVID-19, incluindo hospitalização, necessidade de ventilação e mortalidade, especialmente, em populações vulneráveis marcadas por desigualdades estruturais e estigma (Wang *et al.*, 2021). Ainda assim, os estudos sobre o impacto das substâncias ilícitas nos desfechos da COVID-19 permanecem escassos.

Em dezembro de 2020, em meio à grave crise sanitária provocada pela COVID-19, o Ministério da Saúde instituiu o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19, com o objetivo de organizar a logística de distribuição das vacinas e definir grupos prioritários em um país de dimensões continentais. O plano representou um marco no enfrentamento da pandemia no Brasil, evidenciando a importância da

coordenação nacional e do fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) na resposta à crise sanitária.

A vacinação teve início em janeiro de 2021, e, no mês seguinte, começou a produção nacional de vacinas. O Instituto Butantan, em parceria com a Sinovac, e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), em colaboração com a AstraZeneca, foram responsáveis pela produção inicial. Ainda em 2021, outras vacinas, como Pfizer/BioNTech e Janssen, passaram a ser distribuídas após autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Durante a pandemia, o Brasil enfrentou desafios significativos de governança e coordenação em seu sistema federativo. A crise foi marcada por constantes conflitos e desalinhamentos políticos entre a União, os estados e os municípios, agravados por uma liderança federal que, frequentemente, contradizia orientações técnicas e científicas. Essa falta de unidade nacional comprometeu a implementação oportuna e coordenada de medidas essenciais de contenção do vírus, como o fechamento de fronteiras, a adoção de diretrizes claras de distanciamento social e a padronização de protocolos sanitários. Como consequência, a resposta à pandemia se fragmentou, resultando em um mosaico de políticas heterogêneas e, por vezes, contraditórias entre as diferentes unidades da federação, o que dificultou o controle eficaz da transmissão comunitária e ampliou o impacto da crise sanitária no país (Machado *et al.*, 2024).

O SUS desempenhou um papel estruturante e indispensável na resposta brasileira à pandemia de COVID-19, funcionando como a principal rede de atenção e vigilância em saúde. No entanto, sua atuação foi, significativamente, limitada por um histórico crônico de subfinanciamento e pelas profundas desigualdades socioeconômicas e regionais do país, que comprometeram a capacidade de garantir uma resposta integral, equitativa e oportuna. A estratégia adotada centrou-se, em grande parte, na priorização e ampliação emergencial da assistência hospitalar, especialmente, de leitos de terapia intensiva. Embora necessária, essa focalização gerou uma sobrecarga extrema nos serviços de média e alta complexidade, frequentemente, em detrimento do fortalecimento da Atenção Primária à Saúde (APS). A APS, porta de entrada e ordenadora do cuidado, viu sua capacidade de atuar na vigilância ativa, no rastreamento precoce de casos e na coordenação do cuidado ser subutilizada, fragilizando a resposta na base

da rede. Na dimensão da vigilância, a testagem inicial para SARS-CoV-2 mostrou-se insuficiente e descoordenada no primeiro ano da pandemia, dificultando o isolamento adequado de casos e o controle da transmissão comunitária. Contudo, o país registrou avanços notáveis posteriores na produção nacional de testes diagnósticos e, de forma mais destacada, no desenvolvimento e produção de vacinas em parceria com institutos públicos e privados. O resultado mais expressivo dessa mobilização foi a elevada cobertura vacinal alcançada na população adulta até 2022, um feito logístico e de saúde pública em um contexto desafiador. Esse panorama evidencia que, apesar da resiliência e do esforço monumental do SUS, a plena eficácia das ações de enfrentamento a pandemias futuras dependerá de investimento sustentável, do reequilíbrio da rede com foco na atenção primária e da superação das iniquidades que moldam o perfil de saúde da população brasileira (Machado *et al.*, 2024).

A vacinação contribuiu, de forma significativa, para a redução dos casos e óbitos por COVID-19 no país. Dados da PNAD indicaram que, até o primeiro trimestre de 2023, 93,9% da população com 5 anos ou mais havia recebido ao menos uma dose, e 88,2% completaram o esquema vacinal inicial. Quanto à dose de reforço, 55,82% da população havia recebido pelo menos três doses. Observou-se maior proporção de não vacinados entre crianças e adolescentes, associada, principalmente, ao medo de reações adversas, à percepção de desnecessidade da vacina e à falta de confiança nas vacinas.

A eficácia das vacinas contra a COVID-19 em indivíduos com transtornos mentais apresenta resultados complexos. Embora a vacinação proporcione benefícios importantes, como a redução das taxas de hospitalização e mortalidade, essa população enfrenta desafios relacionados à adesão e à hesitação vacinal (Jia *et al.*, 2024). Yiu *et al.* (2023) demonstraram que duas doses das vacinas BNT162b2 e CoronaVac reduziram, significativamente, o risco de hospitalização e morte por COVID-19, em pessoas com transtornos mentais.

A resposta imunológica à vacinação pode variar entre indivíduos com diferentes transtornos mentais. Em pacientes com esquizofrenia, os estudos são limitados e apresentam resultados controversos. Algumas pesquisas indicam menor proteção vacinal, possivelmente, associada a comorbidades, uso de antipsicóticos e alterações imunológicas próprias

da doença (Nemani *et al.*, 2021), apontando a necessidade de estratégias de monitoramento e vacinação mais direcionadas.

Por outro lado, outros estudos relatam resposta imunológica eficaz à vacinação em pacientes com esquizofrenia, além de uma relação benefício-risco favorável, com menores taxas de eventos adversos em comparação aos controles saudáveis (Dang *et al.*, 2024; Zhu *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a relevância da vacinação mesmo em populações vulneráveis, apesar da heterogeneidade dos resultados.

O uso de substâncias psicoativas, como o álcool, também pode influenciar a efetividade das vacinas. O transtorno por uso de álcool está associado a maior risco de hospitalização, internação em UTI e mortalidade por COVID-19. Além disso, seus efeitos imunossupressores podem reduzir a resposta vacinal, aumentando a suscetibilidade a desfechos graves mesmo após a imunização. Observa-se ainda elevada hesitação vacinal nesse grupo, o que reforça a necessidade de estratégias específicas de atenção à saúde (Yiu *et al.*, 2023).

A relação entre tabagismo e resposta imunológica à vacinação contra COVID-19 é uma preocupação consolidada pela literatura científica. Evidências robustas indicam que fumantes não apenas apresentam uma menor adesão populacional ao esquema vacinal completo, como, também, uma resposta humoral à vacina, frequentemente, atenuada. Essa dupla vulnerabilidade é particularmente alarmante. Do ponto de vista imunológico, uma revisão sistemática abrangente demonstrou que a maioria dos estudos avaliados encontrou níveis de anticorpos neutralizantes e totais, significativamente, mais baixos em indivíduos fumantes em comparação com não-fumantes após a vacinação, sugerindo uma interferência direta dos componentes do tabaco na modulação do sistema imune. Mais do que uma associação, a própria dependência da nicotina demonstrou ter uma correlação negativa dose-dependente com a magnitude da resposta vacinal, indicando que o grau do vício pode ser um preditor da robustez da proteção imunológica adquirida (Ferrara *et al.*, 2022; Mori *et al.*, 2022).

Paralelamente, o comportamento de risco se reflete na baixa cobertura vacinal nesse grupo. Um estudo de coorte de base populacional realizado na Finlândia, por exemplo, identificou, de forma clara, que os fumantes ativos tinham uma probabilidade, significativamente, menor de receber tanto a segunda quanto a terceira dose da vacina contra COVID-19 quando

comparados a não-fumantes, confirmando uma barreira de acesso ou aceitação que vai além da fisiologia (Peña *et al.*, 2024). Esse cenário expõe uma lacuna crítica de cuidado e evidencia a premente necessidade de políticas públicas de saúde que sejam ativamente direcionadas e desenhadas para engajar e proteger essa população específica.

Apesar dessas limitações bem documentadas, a vacinação segue sendo a principal e mais eficaz estratégia de saúde pública para a prevenção de hospitalizações, formas graves e óbitos por COVID-19. No entanto, quando se trata de populações clinicamente vulneráveis, como pacientes com transtornos mentais graves (em especial a esquizofrenia) e transtornos por uso de substâncias (como álcool e tabaco), o panorama do conhecimento apresenta notáveis lacunas. Existe uma escassez pronunciada de estudos longitudinais e de larga escala que avaliem, de maneira específica e controlada, a efetividade global das vacinas COVID-19 nesses grupos. Essa falta de dados é paradoxal, dado que, justamente, essas populações apresentam um risco biológico e social amplificado para desfechos graves da infecção, devido a uma constelação de fatores que incluem comorbidades, disfunção imunológica, barreiras socioeconômicas e estigma no acesso aos serviços de saúde. A carência de evidências sólidas e específicas impede a otimização de políticas de prevenção e a criação de protocolos clínicos, verdadeiramente, equitativos. É precisamente para contribuir no preenchimento dessa lacuna científica que o presente estudo se propõe. Assim, o objetivo central desta investigação foi analisar, comparativamente, a efetividade das vacinas contra a COVID-19 em uma coorte de pacientes diagnosticados com transtornos mentais e transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas, ao mesmo tempo em que buscou caracterizar os desfechos clínicos da infecção nesses grupos e identificar os fatores, independentemente, associados à mortalidade por COVID-19, oferecendo assim subsídios para uma prática clínica mais segura e direcionada.

Métodos

Este relatório consolida os resultados de uma pesquisa realizada no âmbito do curso de Doutorado em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), configurando-se como um estudo epidemiológico observacional do tipo grupo retrospectivo de base nacional. A investigação abrangeu a totalidade dos casos de pacientes hospitalizados e, devidamente, registrados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), que constitui a principal ferramenta de vigilância de síndromes respiratórias agudas graves (SRAG) no Brasil. Criado e gerenciado pelo Ministério da Saúde, o SIVEP-Gripe foi estabelecido em 2009 como uma resposta direta à pandemia de Influenza A (H1N1), evoluindo para se tornar um banco de dados oficial e centralizado para o monitoramento contínuo de agentes causadores de doenças respiratórias de importância para a saúde pública.

A força e a abrangência dessa fonte de dados derivam do marco legal que a sustenta. No Brasil, a SRAG é classificada como uma condição de notificação obrigatória, o que impõe a obrigatoriedade de que qualquer caso

suspeito seja comunicado às autoridades sanitárias em um prazo máximo de 24 horas a partir da identificação. Essa regulamentação assegura a coleta sistemática de informações, determinando que todos os indivíduos atendidos em unidades de saúde da rede pública ou privada em todo o território nacional, que preencham os critérios clínicos e epidemiológicos para SRAG, tenham seus dados inseridos nesse sistema unificado. Portanto, o SIVEP-Gripe representa uma base de dados populacional de alta completude, que reflete, de maneira abrangente, a carga hospitalar associada a doenças respiratórias graves no país, oferecendo uma base robusta para análises que busquem compreender os padrões, fatores de risco e desfechos dessas condições em nível nacional.

Para os casos que evoluem para internação hospitalar, o processo de vigilância torna-se ainda mais estruturado e padronizado. Nessa etapa, as informações clínicas e epidemiológicas dos pacientes são, obrigatoriamente, inseridas e atualizadas na base de dados nacional do SIVEP-Gripe, que passa por uma revisão e consolidação semanal. Esse fluxo assegura que a notificação seja cumprida como determina a portaria ministerial, transformando o sistema em um repositório dinâmico e abrangente. A coleta de dados é realizada de forma integrada a partir de uma ampla rede de serviços de saúde, incluindo não apenas hospitais públicos e privados de todos os portes, mas, também, unidades de pronto atendimento (UPAs), as equipes móveis do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), os Serviços de Verificação de Óbitos (SVO) e as próprias secretarias municipais de saúde, que atuam como gestoras locais da informação.

Um componente fundamental desse processo, que garante a qualidade e a especificidade dos dados, é a investigação etiológica realizada no momento da admissão hospitalar. Todos os pacientes com suspeita de SRAG são submetidos a testes para a detecção do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, bem como de outros vírus respiratórios sazonais de importância epidemiológica, como Influenza A e B, Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e Adenovírus. A confirmação laboratorial é obtida, prioritariamente, por meio da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), considerada padrão-ouro por sua alta sensibilidade e especificidade. Complementarmente, em contextos específicos ou para agilizar a triagem, também podem ser utilizados testes rápidos de detecção de antígenos virais. Essa abordagem sistemática de testagem, acoplada à

notificação compulsória, permite que o SIVEP-Gripe não seja apenas um registro administrativo, mas uma ferramenta poderosa para monitorar, em tempo real, a circulação de diferentes agentes, o perfil de gravidade dos casos e o impacto das doenças respiratórias no sistema de saúde brasileiro.

Com o compromisso de transparência e acesso à informação pública, o Ministério da Saúde do Brasil disponibiliza, integralmente, esses conjuntos de dados por meio da sua plataforma oficial, denominada OpenSUS. Esse portal constitui um repositório centralizado que segue os princípios de dados abertos, garantindo que qualquer cidadão ou pesquisador possa acessar, estudar e utilizar as informações para fins de análise e produção de conhecimento. Através dessa plataforma, é possível obter a documentação completa que descreve a base de dados, incluindo o formulário padrão de notificação utilizado em todo o território nacional, o dicionário de dados detalhado com a descrição de cada variável, os códigos e classificações empregados, além dos próprios arquivos de dados em formatos acessíveis. Todo esse acervo está disponível para consulta e download público no endereço eletrônico: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset>.

Para a execução deste trabalho, a coleta de dados foi realizada em duas etapas distintas, correspondentes a diferentes momentos da pandemia e aos objetivos analíticos específicos. O primeiro banco de dados foi obtido por meio da plataforma OpenSUS, em janeiro de 2023. Esse conjunto reuniu todos os registros de notificação compreendidos no período entre fevereiro de 2020 e dezembro de 2022. Foi com base nessa versão inicial, abrangendo os anos mais críticos da emergência sanitária, que foram realizadas as análises preliminares e os primeiros modelos estatísticos focados nos fatores associados à mortalidade por COVID-19 na população de estudo.

Posteriormente, visando ampliar o escopo da investigação e incluir análises sobre a efetividade vacinal, um segundo banco de dados foi baixado, em abril de 2023. Essa versão atualizada e expandida do banco abrangeu um período mais longo, desde o início da pandemia, em fevereiro de 2020, até fevereiro de 2023. A inclusão dos primeiros meses de 2023 permitiu capturar um maior número de casos ocorridos após a consolidação da campanha de vacinação no país. Foi com esse conjunto de dados mais recente e completo que foram conduzidas as análises finais e mais robustas, englobando tanto a reavaliação dos determinantes da mortalidade quanto, de forma inédita no contexto deste trabalho, a análise da

efetividade das vacinas contra COVID-19 nos grupos populacionais definidos como foco da tese.

Para garantir a precisão e a validade da análise, os critérios de inclusão do estudo foram definidos de forma rigorosa. Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos, com 18 anos ou mais de idade, que tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado por exames laboratoriais. Essa confirmação foi restrita a resultados positivos nos testes considerados padrão para detecção ativa do vírus: o teste de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa quantitativa (RT-qPCR) ou os testes rápidos de detecção de antígeno para o vírus SARS-CoV-2. A opção por incluir apenas casos confirmados por esses métodos visa assegurar a especificidade do diagnóstico, excluindo notificações baseadas apenas em critérios clínicos ou epidemiológicos, que poderiam introduzir viés.

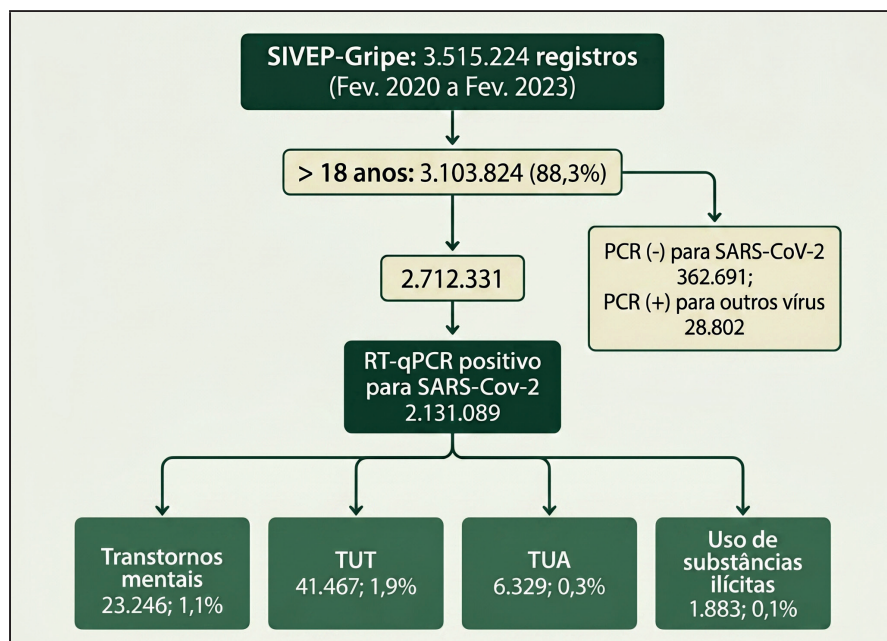
Além do critério diagnóstico, foi estabelecido um recorte temporal claro para a seleção dos casos. Foram considerados apenas os indivíduos, cujas informações clínicas e epidemiológicas completas foram registradas no banco de dados nacional do SIVEP-Gripe, ao longo de um período extenso e crucial da pandemia no Brasil, compreendido entre fevereiro de 2020 (mês do primeiro caso, oficialmente, notificado no país) e fevereiro de 2023. Esse intervalo de três anos abrange as distintas ondas da doença, a introdução e a ampla disseminação das vacinas, permitindo uma análise abrangente da evolução dos desfechos clínicos ao longo do tempo. Portanto, a população final do estudo é composta por uma coorte nacional de adultos com confirmação laboratorial de COVID-19, notificados no principal sistema de vigilância de síndromes respiratórias graves do país durante o período definido.

As exposições analisadas incluíram: transtornos mentais (ansiedade, depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia), transtorno por uso de álcool, transtorno por uso de tabaco e uso de substâncias psicoativas ilícitas. A identificação dessas condições na população do estudo foi realizada a partir dos registros clínicos existentes. Todas as condições citadas foram identificadas no banco de dados do SIVEP-Gripe por meio de um campo específico de registro de comorbidades e doenças pré-existentes apresentadas pelos pacientes no momento da notificação ou internação. Esse campo, preenchido pelo profissional de saúde responsável pelo caso, permite o registro de diagnósticos conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID-10),

possibilitando a captura padronizada dessas exposições. É importante ressaltar que a presença dessas condições foi autorreferida ou documentada no prontuário no momento da atenção à SRAG, refletindo seu reconhecimento como condições de saúde relevantes no contexto do episódio agudo. O fluxograma detalhado, que ilustra o processo sequencial de seleção da amostra, desde todos os registros iniciais no SIVEP-Gripe até a população analítica final, está apresentado na Figura 1.

Para analisar possíveis fatores de confusão, variáveis independentes, possivelmente, associadas aos desfechos e exposição de interesse do estudo foram incluídas nas análises estatísticas. Variáveis demográficas incluíram idade (18-29 anos; 30-59 anos; 60-79 anos e > 80 anos), sexo (masculino, feminino), cor da pele (branca, preta, amarela, parda e indígena), de acordo com a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE – <https://www.ibge.gov.br/>), região (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul) e escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, ensino médio e faculdade).

Figura 1: Fluxograma de inclusão de participantes no estudo



Fonte: Autoria própria.

Quanto às variáveis clínicas, o banco de dados continha sinais e sintomas (febre, tosse, dispneia, sintomas gastrointestinais e dessaturação de oxigênio), sendo que dispneia e saturação de oxigênio abaixo de 95% foram incluídas. As comorbidades no banco de dados do SIVEP-Gripe incluíram obesidade, doenças cardíacas, doenças pulmonares, asma, doenças renais, doenças hepáticas, doenças autoimunes, doenças neurológicas, doenças hematológicas e diabetes. Para a análise foi criada uma variável categórica, agrupando essas comorbidades em quatro categorias (nenhuma, uma, duas e três ou mais comorbidades). Além disso, o ano de internação (2020, 2021, 2022/2023), ventilação mecânica (nenhuma, não invasiva e invasiva), internação em UTI (não, sim) e a cepa viral (original, gamma, delta, omicron) também foram incluídas como covariáveis.

O status de vacinação foi categorizado no momento do início dos sintomas de acordo com a quantidade de doses recebidas: não vacinado, parcialmente vacinado (uma dose), completamente vacinado (duas doses) e com reforço (três doses). Os desfechos analisados neste estudo foram a mortalidade hospitalar de pacientes com COVID-19 e a efetividade das vacinas contra COVID-19 em relação à morte.

As informações coletadas foram lançadas no Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Inc., USA (SPSS) versão 27.0. A análise consistiu nas etapas descritas a seguir. A primeira fase envolveu uma análise comparativa das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos quatro grupos incluídos na análise. Os dados descritivos de todos os pacientes elegíveis foram apresentados como médias e desvios padrão, medianas e intervalos interquartis ou contagens e proporções, conforme apropriado. Para comparações intergrupos, foram utilizados o teste t de Student e o teste qui-quadrado de Pearson, quando aplicável.

A proteção contra a morte conferida pelas vacinas foi comparada entre os grupos. Para essa análise, desenvolvemos vários modelos utilizando o método de regressão logística binária múltipla, incluindo um modelo geral para toda a coorte e um modelo para cada grupo incluído na análise. A mortalidade hospitalar foi incluída como variável dependente e o status de vacinação estratificado de acordo com o número de doses foi incluído como variável independente. Os modelos da análise da proteção vacinal foram ajustados por idade, sexo, grupo étnico, macrorregiões geográficas, nível educacional, cepa viral e semana epidemiológica

de admissão. Os resultados são expressos como efetividade vacinal (EV) (%), utilizando a fórmula $100 \times (1 - \text{razão de chances ajustada})$ e seus intervalos de confiança (IC) de 95%. Também, foram avaliados fatores potenciais associados à falha vacinal, que foi definida como morte após o paciente ter recebido três doses da vacina. Para essa análise, foi desenvolvido um modelo de regressão logística binária, incluindo a morte como variável dependente e fatores clínicos e epidemiológicos como variáveis independentes (idade, sexo, etnia, macrorregiões, nível educacional, cepa viral e semana epidemiológica). Avaliamos, ainda, a sobrevivência comparando a função de incidência cumulativa (CIF) de morte entre os grupos, usando a alta como um evento competitivo.

Em sequência, para avaliar o efeito das exposições de interesse na mortalidade de pacientes com COVID-19, foi realizada uma análise de regressão logística binária simples e múltipla. Os modelos utilizados para a análise da mortalidade em pacientes expostos aos transtornos mentais, etilismo e tabagismo incluíram as seguintes covariáveis: idade (18-29 anos; 30-59 anos; 60-79 anos e > 80 anos), sexo (masculino, feminino), cor da pele (branca, não-branca), região (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul), dispneia (não, sim), saturação de oxigênio abaixo de 95% (não, sim), número de comorbidades (nenhuma, uma, duas e três ou mais) e ano de internação (2020, 2021 e 2022).

A análise do risco de mortalidade em pacientes que fazem uso de substâncias psicoativas ilícitas foi realizada com outros métodos. Devido à amostra desse grupo estar subrepresentada (0,1%) em toda a coorte, foi utilizada a técnica do Propensity Score Matching (PSM) para criar um grupo de comparação pareado. Primeiramente, calculou-se o propensity score (PS) de cada indivíduo, utilizando regressão logística, em que a variável dependente era o uso de substâncias ilícitas, ajustada pelas seguintes covariáveis: faixa etária (18-29, 30-59, 60-79 e ≥ 80 anos), sexo, região brasileira, dispneia, saturação de oxigênio abaixo de 95%, número de comorbidades e ano de internação. Para corrigir os 17,2% de dados ausentes na variável “saturação de oxigênio abaixo de 95%”, que apresentou um impacto no cálculo do PS, aplicou-se uma imputação simples com regressão logística. Nesse método, a regressão logística foi usada para estimar a probabilidade de cada caso apresentar saturação de oxigênio abaixo de 95%, levando em conta as covariáveis: idade, sexo, região brasileira, dispneia, número de

comorbidades, ano de internação e óbito. Em seguida, as probabilidades obtidas foram arredondadas: valores de até 0,5 foram arredondados para 0 (indicando que o paciente, provavelmente, não tinha saturação de oxigênio abaixo de 95%), enquanto valores superiores a 0,5 foram arredondados para 1 (indicando que o paciente, provavelmente, apresentava saturação de oxigênio abaixo de 95%).

A regressão logística, o cálculo do PS e o pareamento foram realizados no SPSS, com uma tolerância de 0,00000001 para o processo de pareamento. A etapa final envolveu o teste de McNemar para amostras pareadas, com o cálculo da razão de chances (OR) e IC de 95%. O uso do PSM possibilitou o pareamento de cada paciente com uso de substâncias ilícitas a um paciente sem uso com características semelhantes, criando grupos comparáveis em relação às covariáveis analisadas. Esse equilíbrio foi essencial para garantir que as diferenças na mortalidade não fossem atribuídas a fatores diferentes do uso de substâncias ilícitas.

O estudo seguiu as diretrizes e normas da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a ética da pesquisa. Os dados presentes no SIVEP-Gripe não contêm informações de identificação pessoal e são de acesso aberto, seguindo princípios éticos sobre dados abertos, portanto, dispensa a necessidade de aprovação por comitê de ética em pesquisa no Brasil.

Resultados e discussão

A amostra final deste estudo, após a aplicação dos critérios de inclusão, foi composta por um total de 2.131.089 pacientes adultos, com COVID-19 confirmada laboratorialmente e notificados no sistema SIVEP-Gripe. Dentro dessa coorte, foi possível identificar e isolar os subgrupos de interesse para as análises de exposição. Especificamente, foram identificados 23.246 pacientes com diagnóstico de algum transtorno mental, sendo que, desse total, 3.516 indivíduos foram, especificamente, diagnosticados com esquizofrenia. Em relação aos transtornos por uso de substâncias, a amostra incluiu 41.467 pacientes com transtorno por uso de tabaco e 6.329 com transtorno por uso de álcool. Adicionalmente, 1.883 pacientes relataram fazer uso de substâncias psicoativas ilícitas. A distribuição detalhada dessas e de outras variáveis da população de estudo, incluindo características demográficas, clínicas e de desfecho, está apresentada, de forma completa, na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada, estratificados pela presença de esquizofrenia (n = 2.131.089)

VARIÁVEIS	AMOSTRA TOTAL N (%) 2.131.089 (100)	ESQUIZOFRENIA N (%) 3.516 (0,2)	TUA* N (%) 6.239 (0,3)	TUT* N (%) 41.467 (1,9)	USO DE SUBS- TÂNCIAS ILÍCITAS N (%) 1.883 (0,1)
Faixa etária					
18 – 29,9	94.172 (4,4)	154 (4,4)	117 (1,8)	563 (1,4)	305 (16,2)
30 – 59,9	964.257 (45,2)	1.757 (50)	3.700 (58,5)	12.062 (29,1)	1.419 (75,4)
60 – 79,9	772.465 (36,2)	1.313 (37,3)	2.260 (35,7)	22.463 (54,2)	145 (7,7)
> 80	300.195 (14,1)	292 (8,3)	252 (4)	6.379 (15,4)	14 (0,7)
Sexo					
Masculino	958.306 (45)	1.967 (55,9)	5.701 (90,1)	26.237 (63,3)	1.430 (75,9)
Feminino	1.172.767 (55)	1.549 (44,1)	628 (9,9)	15.230 (36,7)	453 (24,1)
Raça/cor					
Branco	908.371 (42,6)	1.616 (54,9)	2.269 (42,3)	17.554 (51,4)	699 (43,6)
Pardo	715.587 (33,6)	1.111 (37,8)	2.614 (48,7)	14.192 (41,6)	688 (42,9)
Preto	90.939 (4,3)	178 (6,1)	417 (7,8)	1.868 (5,5)	202 (12,6)
Amarelo	21.174 (1)	35 (1,2)	48 (0,9)	48 (0,9)	13 (0,8)
Indígena	3.815 (0,2)	2 (0,1)	18 (0,3)	18 (0,3)	3 (0,2)
Região					
Sudeste	1.052.220 (49,4)	1.741 (49,5)	2.514 (39,7)	14.719 (35,5)	877 (46,6)
Sul	363.164 (17)	708 (20,1)	1.277 (20,2)	11.258 (27,1)	527 (28)
Centro-oeste	215.859 (10,1)	359 (10,2)	629 (9,9)	3.659 (8,8)	167 (8,7)
Nordeste	359.258 (16,9)	631 (17,9)	1.757 (27,8)	10.867 (26,2)	266 (14,1)
Norte	140.588 (6,6)	77 (2,2)	152 (2,4)	964 (2,3)	49 (2,6)
Comorbidades					
Nenhuma	911.270 (42,8)	172 (4,9)	2.310 (36,5)	9.574 (23,1)	984 (52,3)
1	627.671 (29,5)	2.262 (64,3)	2.039 (32,2)	13.378 (32,3)	525 (27,9)
2	414.642 (19,5)	708 (20,1)	1.322 (20,9)	11.364 (27,4)	264 (14)
3	177.506 (8,3)	374 (10,6)	658 (10,4)	7.151 (17,2)	110 (5,8)
Doses da vacina contra COVID-19					
Nenhuma	1.479.079 (69,4)	2.270 (73,2)	4.435 (77,6)	27.019 (73,1)	1.343 (77,6)
1	103.774 (4,9)	225 (7,3)	351 (6,1)	2.390 (6,5)	152 (8,8)
2	199.526 (9,4)	386 (12,4)	633 (11,1)	5.037 (13,6)	157 (8,9)
3	105.516 (5)	222 (7,2)	296 (5,2)	2.535 (6,9)	81 (4,7)
Morte					
Não	1.449.408 (68)	2.061 (58,6)	3.399 (53,7)	23.702 (57,2)	1.251 (66,4)
Sim	681.681 (32)	1.455 (41,4)	2.930 (46,3)	17.765 (42,8)	632 (33,6)

*TUA: transtorno por uso de álcool. TUT: transtorno por uso de tabaco.

Fonte: Autoria própria.

Após o ajuste estatístico para potenciais fatores clínicos e epidemiológicos de confusão, como idade, sexo, presença de comorbidades clínicas (diabetes, doenças cardiovasculares, renais e pulmonares), raça/cor e período da pandemia, os resultados confirmaram um risco, substancialmente, aumentado para pacientes com esquizofrenia. Observou-se que esses pacientes apresentaram risco, significativamente, maior de desenvolver doença grave (OR = 1,59; IC95%: 1,39–1,81) e risco aumentado de mortalidade (OR = 1,68; IC95%: 1,54–1,82) por COVID-19 em comparação com indivíduos sem esse diagnóstico. Em contraste, outros transtornos mentais analisados, como ansiedade, depressão e transtorno bipolar, não apresentaram associação significativa com a mortalidade após os mesmos ajustes, como detalhado na Figura 2.

A análise da efetividade vacinal contra a COVID-19 trouxe à tona uma constatação de grande relevância para a saúde pública: a proteção conferida pelas vacinas, especialmente, contra o desfecho de óbito, apresentou-se, sistematicamente, menor, ainda que em uma magnitude moderada, para os indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, quando comparados à população geral sem esse transtorno. Este achado quantifica uma vulnerabilidade específica que vai além do simples acesso à imunização.

Os dados são elucidativos: após a administração da dose de reforço — componente fundamental para a sustentação da imunidade a longo prazo — a efetividade vacinal na prevenção da morte foi estimada em 62,4% na coorte com esquizofrenia. Em contraste, o mesmo indicador atingiu 67,7% na população sem esse diagnóstico. Essa diferença absoluta de, aproximadamente, cinco pontos percentuais, ao ser analisada sobre um risco basal de mortalidade por COVID-19 já, significativamente, elevado nessa população, adquire um peso clínico considerável.

A disparidade observada não é meramente estatística; ela aponta, de forma consistente, para uma subjacente resposta imunológica atenuada em pessoas com esquizofrenia. Essa possível menor capacidade de gerar e manter uma defesa imunológica robusta pós-vacinação pode estar relacionada a uma confluência de fatores intrínsecos ao transtorno, como processos inflamatórios crônicos, alterações na regulação imunológica e potenciais interações com esquemas terapêuticos farmacológicos de longo prazo.

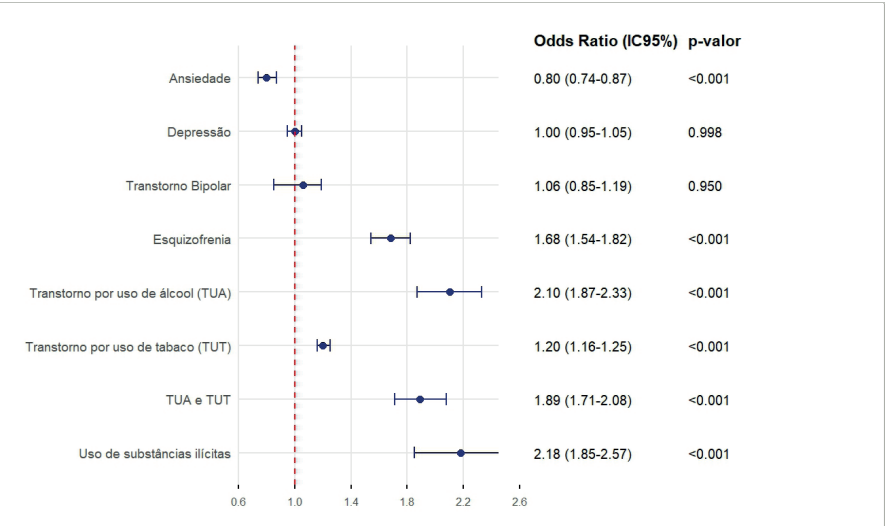
Portanto, o resultado reforça um princípio crucial: para populações com vulnerabilidades biológicas específicas, como a esquizofrenia, a completude do esquema vacinal, incluindo as doses de reforço em tempo adequado, é não

apenas recomendável, mas, estrategicamente, essencial. Essa é a principal medida para compensar a resposta imune, potencialmente, menos eficaz e elevar ao máximo o nível de proteção individual, mitigando o excesso de risco que esse grupo apresenta frente à COVID-19.

Apesar dessa redução relativa na efetividade, é crucial destacar que a vacinação contra a COVID-19 reduziu, de forma significativa e impactante, o risco absoluto de mortalidade no grupo com esquizofrenia. A administração da dose de reforço foi associada a uma redução de 20% na taxa de óbitos entre os indivíduos com esquizofrenia, evidenciando que a vacina permanece como uma ferramenta poderosa e indispensável de prevenção para esse grupo.

Em síntese, esses achados reforçam, de forma inequívoca, a importância da vacinação prioritária e do esquema vacinal completo, incluindo as doses de reforço para a população com esquizofrenia. A conjunção de um risco basal aumentado de desfechos graves e de mortalidade com uma proteção vacinal, ligeiramente, atenuada sublinha a necessidade de estratégias de saúde pública ativas e direcionadas, que garantam não apenas o acesso, mas, também, a adesão otimizada a todas as doses recomendadas, assegurando a máxima proteção possível para esse grupo de alta vulnerabilidade.

Figura 2: Odds ratio ajustado de óbito de acordo com a presença de transtornos mentais. Categoria de referência: indivíduos não expostos.



Fonte: Autoria própria.

Indivíduos diagnosticados com esquizofrenia apresentaram uma probabilidade, significativamente, maior de evoluir para óbito em decorrência de formas graves de COVID-19, evidenciando um risco de mortalidade aumentado em comparação à população geral sem transtornos psiquiátricos. Esse achado está em consonância com a literatura científica recente, que tem, consistentemente, documentado taxas elevadas de mortalidade por COVID-19 nesse grupo específico (Maripuu *et al.*, 2021; Pardamean *et al.*, 2022). Entre as hipóteses que sustentam essa associação, destacam-se fatores comportamentais e biológicos. A busca tardia por atendimento médico e possíveis barreiras no acesso contínuo aos serviços de saúde podem atrasar o diagnóstico e o manejo adequado da infecção. Paralelamente, uma desregulação imunológica subjacente, frequentemente associada à esquizofrenia, pode comprometer a capacidade de resposta do organismo ao vírus, exacerbando a gravidade da doença. Nesse cenário de vulnerabilidade ampliada, a vacinação contra a COVID-19 confirmou seu papel fundamental como estratégia de mitigação de risco, demonstrando, na prática, uma capacidade substantiva de reduzir os índices de mortalidade nessa população de alto risco.

Embora algumas pesquisas indiquem menores taxas de vacinação e níveis reduzidos de autocuidado em pessoas com esquizofrenia, este estudo observou uma proporção, ligeiramente, maior de indivíduos vacinados nesse grupo, em comparação aos sem esquizofrenia. Estudos recentes apontam resposta imunológica reduzida à vacinação em pessoas com esquizofrenia e outros transtornos mentais. Uma revisão sistemática (Xiao *et al.*, 2022) mostrou resultados heterogêneos, com algumas pesquisas indicando respostas semelhantes às de indivíduos saudáveis e outras demonstrando respostas mais fracas. Ainda assim, há evidências consistentes de que a vacinação reduz, de forma eficaz, o risco de desfechos graves da COVID-19 nesses pacientes. Apesar disso, mesmo após a vacinação, indivíduos com esquizofrenia continuam apresentando risco, discretamente, maior de infecção e risco, significativamente, mais elevado de hospitalização do que os controles, indicando que a vacinação é benéfica, mas não elimina completamente os riscos (Nemani *et al.*, 2024).

Os resultados deste estudo, baseados em uma grande amostra populacional, demonstraram que as vacinas contra a COVID-19 conferiram proteção significativa contra a mortalidade em pacientes com

esquizofrenia. Devido ao alto risco basal de morte nesse grupo, o efeito benéfico da vacinação foi, aproximadamente, duas vezes maior em comparação à população geral. No entanto, mesmo após a vacinação, esses pacientes continuam a enfrentar um risco maior de hospitalização do que os grupos de controle (Dang *et al.*, 2024).

Entre os pacientes com transtornos relacionados ao uso de substâncias, todos os grupos apresentaram risco elevado de mortalidade: transtorno por uso de tabaco (OR = 1,20; IC95%: 1,16–1,25), transtorno por uso de álcool (OR = 2,10; IC95%: 1,87–2,33) e transtorno por uso de tabaco e álcool (OR = 1,89; IC95%: 1,71–2,08) (Figura 1). Embora a vacinação tenha reduzido o risco de morte em todos os grupos, a efetividade foi menor nos expostos, em especial no grupo TUA, que apresentou a menor resposta vacinal. Fatores como idade avançada e hospitalização durante a onda Ômicron estiveram, fortemente, associados à mortalidade nesse grupo.

Indivíduos com transtornos por uso de substâncias, incluindo álcool e tabaco, apresentam maior risco de infecção por SARS-CoV-2 e desfechos graves de COVID-19, uma vulnerabilidade associada a comorbidades crônicas e comprometimento do sistema imunológico. Estudos demonstram que a efetividade das vacinas contra COVID-19 é, significativamente, reduzida nessa população, particularmente, entre pessoas com TUA, em que se observa uma redução de aproximadamente 23% na proteção contra mortalidade. Embora as vacinas ainda confirmem proteção substancial contra óbitos, pesquisas como as de Wang *et al.* (2022) e Huang *et al.* (2023) confirmam que indivíduos com transtornos por uso de substâncias, mesmo vacinados, permanecem com maior risco de infecções e hospitalizações comparados à população geral.

Pacientes com transtorno por uso de álcool (TUA) e/ou transtorno por uso de tabaco (TUT), com infecção confirmada por SARS-CoV-2, apresentaram maior risco de desfechos graves relacionados à COVID-19. De forma relevante, todos os grupos, tanto os não expostos quanto os expostos, apresentaram aumento significativo da proteção contra a mortalidade à medida que houve incremento no número de doses da vacina. Entretanto, após o controle de potenciais variáveis de confusão, incluindo determinantes sociais da saúde e comorbidades clínicas, os resultados revelaram proteção vacinal, consistentemente, menor nos grupos expostos

em comparação com o grupo não exposto, sendo que o grupo com TUA apresentou a menor efetividade vacinal.

Destaca-se que, apesar do maior risco de morte entre os pacientes com AUD, a magnitude do efeito da intervenção foi semelhante à observada no grupo não exposto, o que reforça a hipótese de menor resposta às vacinas nesses pacientes. O AUD, a idade avançada e a hospitalização durante a onda da variante ômicron foram os fatores mais fortemente associados à mortalidade após a dose de reforço. Indivíduos com transtornos por uso de substâncias, incluindo o uso de tabaco, álcool e drogas, apresentam maior risco de infecção por SARS-CoV-2 e de desfechos graves, possivelmente mediado pela presença concomitante de múltiplas doenças crônicas e pela imunidade comprometida.

Diversos estudos confirmaram essa associação, incluindo um estudo de coorte retrospectivo com mais de um milhão de pacientes que encontrou chances, significativamente, maiores de hospitalização e mortalidade em indivíduos com AUD. Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise demonstraram que pacientes com TUA apresentam maior risco de COVID-19 grave e de morte. Na análise dos efeitos combinados de e TUA, observou-se que indivíduos com ambas as condições tiveram a maior incidência cumulativa de óbito, embora o grupo com TUA mantivesse as maiores chances de morte após ajuste para fatores de confusão (Bailey et al., 2022).

A vacinação tem sido uma ferramenta crucial para reduzir a disseminação da COVID-19 e sua gravidade, porém, ainda há escassez de estudos que avaliem, especificamente, sua efetividade em indivíduos com transtornos por uso de substâncias. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a comparar diretamente a efetividade das vacinas contra a COVID-19 na prevenção da mortalidade entre indivíduos com transtornos por uso de substâncias e aqueles sem esses transtornos. Os resultados demonstraram que, com uma dose, não houve proteção significativa em nenhum dos grupos expostos. Com duas doses, a proteção vacinal foi de 43,5% na amostra total, mas reduzida nos grupos expostos: 40,5% na esquizofrenia, 35,7% no tabagismo, 34,7% na associação tabagismo e etilismo, e apenas 23,4% no transtorno por uso de álcool. Com três doses, a proteção atingiu 67,7% no grupo sem exposição, enquanto permaneceu reduzida nos grupos expostos: 63,0% no tabagismo, 62,4% na esquizofrenia, 54,3% na

associação tabagismo e etilismo, e 44,4% no transtorno por uso de álcool. Dessa forma, a efetividade vacinal foi significativamente menor em todos os grupos expostos, com redução particularmente acentuada entre os indivíduos com transtorno por uso de álcool (Tabela 2). Indivíduos com transtornos por uso de substâncias, mesmo vacinados, apresentam maior risco de infecção de escape e piores desfechos quando comparados a indivíduos sem esses transtornos, principalmente, em função da maior carga de comorbidades e condições sociais desfavoráveis (Askgaard *et al.*, 2023).

As vacinas continuam oferecendo proteção substancial contra a mortalidade em indivíduos com transtornos por uso de substâncias, no entanto, esse nível de proteção é reduzido. Os achados do presente estudo são, biologicamente, plausíveis, uma vez que o consumo excessivo de álcool e o tabagismo são conhecidos por reduzir a eficácia geral das vacinas. O álcool compromete tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, reduz a função de células T e B, altera perfis de citocinas e aumenta a apoptose de células imunológicas, diminuindo a resposta imune efetiva às vacinas (Solopov, 2023; Zacharias; Legge, 2019).

Embora indivíduos com maior risco basal, como aqueles com AUD, usualmente se beneficiem mais das intervenções, nossa análise mostrou que esses pacientes não apresentaram benefício superior ao do grupo não exposto, sugerindo uma resposta imunológica comprometida. Da mesma forma, indivíduos com TUD tendem a apresentar títulos de anticorpos mais baixos após a vacinação contra a COVID-19, além de um declínio mais rápido desses anticorpos ao longo do tempo, o que indica perda mais acelerada da imunidade induzida pela vacina.

Estudos demonstram ainda que o tabagismo afeta, negativamente, a resposta a outras vacinas, como as de hepatite B e influenza, com padrão semelhante de rápido declínio dos anticorpos. Entre os pontos fortes do estudo, destacam-se seu alcance nacional, a inclusão de sistemas público e privado de saúde e a possibilidade de ajustar os resultados para uma ampla gama de fatores de confusão, permitindo uma avaliação abrangente dos desfechos e da resposta vacinal em indivíduos hospitalizados com AUD e TUD. Além dos efeitos imunossupressores diretos do álcool e tabaco, outros fatores contribuem para a resposta vacinal comprometida: a maior prevalência de comorbidades e determinantes sociais adversos de saúde nesses grupos, a redução na proliferação de linfócitos e alteração nos perfis

de citocinas, o aumento da apoptose de células imunológicas, e o prejuízo na formação de células de memória imunológica. Esse padrão de resposta imune deficiente é consistente com observações em outras vacinas, como as contra hepatite B e influenza, reforçando a vulnerabilidade imunológica dessa população (Wang *et al.*, 2022; Zacharias; Legge, 2019).

Tabela 2: Proteção vacinal de pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada, categorizados pela presença de transtornos mentais (n = 2.131.089)

DOSES DA VACINA CONTRA COVID-19	PROTEÇÃO VACINAL % (IC95%)	P-VALOR
Uma dose		
Amostra total	15.8 (13.8 - 17.7)	<0.001
Sem exposição	15.7 (13.8 - 17.6)	<0.001
Esquizofrenia	-4.4 (-40.4 - 22.3)	0.774
Transtorno por uso de álcool	-8.7 (-32.2 - 16.8)	0.54
Transtorno por uso de tabaco	-0.7 (-16.1 - 12.6)	0.920
TUA e TUT	14.1 (-6.3 - 35.4)	0.140
Dois doses		
Amostra total	43.5 (42.2 - 44.7)	0.001
Sem exposição	43.5 (42.2 - 44.7)	0.001
Esquizofrenia	40.5 (21.9 - 54.7)	<0.001
Transtorno por uso de álcool	23.4 (1.6 - 40.5)	0.037
Transtorno por uso de tabaco	35.7 (27.0 - 43.4)	<0.001
TUA e TUT	34.7 (13.1 - 43.2)	0.001
Três doses		
Amostra total	67.6 (66.4 - 68.7)	0.001
Sem exposição	67.7 (66.5 - 68.7)	0.001
Esquizofrenia	62.4 (44.1 - 74.6)	<0.001
Transtorno por uso de álcool	44.4 (21.1 - 60.8)	0.001
Transtorno por uso de tabaco	63.0 (55.4 - 69.3)	< 0,001
TUA e TUT	54.3 (38.4 - 66.0)	<0,001

Fonte: Autoria própria.

Quanto ao uso de substâncias ilícitas, a análise pareada (PSM) com 3.652 pacientes mostrou diferença significativa de mortalidade entre os grupos, com risco de óbito mais que duas vezes maior entre os indivíduos com uso de substâncias ilícitas (OR = 2,18; IC95%: 1,85–2,57; $p < 0,001$) (Figura 1). Neste amplo estudo de coorte, pacientes que relataram uso de substâncias ilícitas tiveram o dobro de chance de morte relacionada à COVID-19 em comparação com os que se abstiveram. Estes resultados estão alinhados à literatura existente, como (Wang *et al.*, 2022), que encontrou maior risco de morte e hospitalização, Baillargeon *et al.* (2021), que

relatou riscos aumentados de hospitalização e mortalidade, e Pavarin *et al.* (2022), que observou elevadas taxas de mortalidade nesse grupo. O uso de substâncias ilícitas pode comprometer o sistema imunológico, agravar a saúde pulmonar e está ligado a vulnerabilidades sociais e maior prevalência de comorbidades. Coletivamente, esses fatores sublinham a vulnerabilidade desse grupo, que apresentou maior risco de mortalidade mesmo sendo mais jovem e com menos comorbidades na nossa coorte (Ribeiro *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Núñez-Cortés *et al.*, 2023).

A correlação entre o consumo de substâncias ilícitas e a ocorrência de desfechos graves de COVID-19 apresenta plausibilidade clínica e biológica fundamentada. Evidências sugerem que o uso dessas substâncias pode induzir um estado de disfunção imune (Ribeiro *et al.*, 2021; Rossol *et al.*, 2011). Adicionalmente, esse grupo populacional exibe maior prevalência de afecções respiratórias crônicas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que amplia sua susceptibilidade a infecções virais. No contexto da COVID-19, essa vulnerabilidade é potencializada por uma resposta imunológica, frequentemente, debilitada, consequente a comorbidades, ao uso de substâncias psicoativas ou a interações medicamentosas (Ostinelli *et al.*, 2022). Especificamente em relação à saúde pulmonar, o consumo de cannabis – substância de uso frequente nesse grupo – produz efeitos deletérios semelhantes aos do tabagismo, incluindo aumento da tosse, da produção de escarro e da hiperinsuflação pulmonar (Yayan; Rasche, 2016).

A dimensão social da vulnerabilidade também é um componente crítico. Indivíduos com uso de substâncias ilícitas, comumente, enfrentam condições de baixa renda, barreiras no acesso aos serviços de saúde, estigmatização e discriminação. Tais fatores, por si só, elevam o risco de evolução desfavorável e óbito por COVID-19 (Núñez-Cortés *et al.*, 2023; Shankar; Bhattacharya, 2022). A literatura também aponta que, nessa população, há uma maior incidência de doenças crônicas, como insuficiência renal e hepática, pneumopatias, condições cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (Wang *et al.*, 2021).

Contrastando com esses relatos, a coorte de indivíduos que não utilizam substâncias ilícitas em nosso estudo apresentou maior prevalência de multimorbidades, especialmente, entre aqueles com duas ou mais condições associadas. Essa aparente divergência pode ser explicada pelo

perfil etário, marcadamente, mais jovem da coorte com uso de substâncias ilícitas em nossa amostra. Esse conjunto de evidências reforça a vulnerabilidade singular desse grupo, uma vez que nosso estudo demonstrou um risco elevado de mortalidade na coorte com uso de substâncias ilícitas, mesmo diante de uma idade média menor e de um número reduzido de comorbidades quando comparado aos não usuários.

Em síntese, os resultados demonstram que pacientes com esquizofrenia e transtornos por uso de substâncias apresentam risco significativamente aumentado de mortalidade por COVID-19 e efetividade vacinal reduzida em comparação à população geral, especialmente nos grupos com transtorno por uso de álcool e esquizofrenia. Apesar dessa proteção atenuada, a vacinação, particularmente com a dose de reforço, permanece como a intervenção mais eficaz para reduzir desfechos graves nesses grupos.

Conclusão e recomendações

As evidências disponíveis consolidam a conclusão de que indivíduos com transtornos mentais graves, como a esquizofrenia, e aqueles com transtornos por uso de substâncias, incluindo álcool, tabaco e drogas ilícitas, representam populações de alto risco para formas graves e mortalidade por COVID-19. Essa vulnerabilidade constitui uma disparidade de saúde crítica, de origem multifatorial. O risco elevado não se deve apenas à maior prevalência de comorbidades clínicas, como doenças cardiopulmonares e metabólicas, mas, também, a fatores intrínsecos às próprias condições psiquiátricas. Entre esses, destacam-se disfunções imunoinflamatórias e respostas imunológicas comprometidas, que podem reduzir a resiliência do organismo frente à infecção viral. Para além dos aspectos biológicos, essas populações enfrentam barreiras históricas e estruturais no acesso aos cuidados de saúde. Estigma, dificuldades cognitivas, instabilidade social e condições socioeconômicas desfavoráveis criam obstáculos significativos à adesão tanto a tratamentos preventivos quanto ao manejo clínico adequado da COVID-19 e de suas comorbidades associadas.

Um paradoxo crucial revelado pelos dados é que, mesmo quando as taxas iniciais de cobertura vacinal se equiparam às da população geral, a efetividade biológica da vacina – ou seja, o nível de proteção conferido – tende a ser ligeira a moderadamente menor nesses grupos. Isso significa que, embora a vacinação permaneça uma ferramenta fundamental e indispensável, seu poder protetor contra hospitalizações e óbitos está, de fato, atenuado. No caso específico das pessoas com transtornos por uso de substâncias, a própria adesão à vacinação pode ser mais baixa, ampliando ainda mais essa lacuna de proteção. Esse conjunto de fatores evidencia que políticas de saúde pública de caráter universal, embora essenciais, são por si só insuficientes para eliminar as iniquidades enfrentadas por essas populações. A vulnerabilidade é complexa e intersectada, exigindo intervenções específicas, proativas e direcionadas que considerem, de forma integrada, as dimensões biológica, comportamental e social do risco.

Diante desse cenário, são necessárias ações estratégicas e coordenadas para mitigar os riscos e promover a equidade em saúde. É fundamental incluir, formalmente, os transtornos mentais graves e os transtornos por uso de substâncias nas listas de condições de alto risco para COVID-19 e outras infecções respiratórias graves, garantindo prioridade ativa em campanhas de vacinação e acesso facilitado a tratamentos precoces. Estratégias de busca ativa e vacinação móvel em serviços de saúde mental, residências terapêuticas e centros de acolhimento são cruciais para superar barreiras de acesso. A proteção vacinal deve ser otimizada, promovendo a dose de reforço como padrão de cuidado e realizando aconselhamento em saúde de forma clara e adaptada, com envolvimento da rede de apoio. Paralelamente, é imperativo fortalecer a integração entre os serviços de saúde mental, atenção primária e infectologia, de modo que a prevenção e o manejo da COVID-19 sejam parte inseparável do plano terapêutico integral do paciente.

A consolidação desses avanços depende ainda do fomento à pesquisa específica, que investigue os mecanismos da resposta imune alterada e avalie intervenções para superá-la, e da inclusão sistemática de indicadores de saúde mental e uso de substâncias nos sistemas de vigilância epidemiológica. Para os transtornos por uso de substâncias, é vital incorporar a oferta de vacinação e cuidados preventivos em todos os pontos da rede de atenção, como serviços de redução de danos e centros

de tratamento, vinculando a educação sobre os riscos da COVID-19 aos programas já existentes. Em última análise, equiparar os desfechos de saúde dessas populações vulneráveis aos da população geral exigirá a adoção de um modelo de cuidado ativo, integrado e com recursos dedicados, que assegure que a proteção não apenas esteja disponível, mas seja efetivamente acessada e otimizada para quem mais precisa.

Além disso, é imperativo reconhecer que a superação dessas disparidades não representa apenas uma necessidade clínica, mas, também, um compromisso ético com os princípios de justiça e equidade em saúde. A proteção efetiva das populações mais vulneráveis funciona como um barômetro da resiliência e da coesão do sistema de saúde como um todo. Investir em estratégias direcionadas para esses grupos, portanto, transcende o contexto específico da pandemia de COVID-19, fortalecendo a infraestrutura de cuidado para enfrentar futuras crises sanitárias e para manejar, de forma mais adequada, o peso duplo das doenças infecciosas e dos transtornos psiquiátricos ao longo do tempo. A construção de um sistema de saúde verdadeiramente universal e equitativo depende da nossa capacidade de identificar e responder de forma proativa às necessidades daqueles que, historicamente, têm sido deixados para trás, garantindo que ninguém seja esquecido em razão de sua condição de saúde mental ou de seu relacionamento com substâncias psicoativas. Nessa perspectiva, os autores sugerem as seguintes recomendações:

- Implementar programas de vacinação ativa para pacientes em tratamento nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e serviços de saúde mental, com busca ativa daqueles com esquizofrenia e transtorno por uso de álcool e tabaco.
- Criar protocolos diferenciados de acompanhamento pós-vacinal para esses grupos, considerando a resposta imunológica, potencialmente, reduzida.
- Estabelecer esquemas vacinais complementares para pacientes com transtorno por uso de álcool, dado o menor nível de proteção vacinal identificado.
- Fortalecer a articulação entre APS, CAPS e vigilância epidemiológica para monitoramento contínuo dessas populações.
- Capacitar equipes da APS sobre as vulnerabilidades específicas dessa população.

- Desenvolver materiais educativos sobre a importância da vacinação adaptados para pessoas com transtornos mentais graves.
- Intensificar o monitoramento de sintomas respiratórios em pacientes com esquizofrenia e uso de álcool.
- Priorizar a vacinação como parte do plano terapêutico singular em saúde mental.
- Implementar grupos educativos nos CAPS sobre prevenção da COVID-19 e adesão vacinal.
- Monitorar a reposta vacinal de forma mais criteriosa nesses grupos, principalmente, em pacientes com uso crônico de substâncias psicoativas.

Diante do exposto, as recomendações convergem para um princípio central: a necessidade de um modelo de cuidado ativo e estratificado por risco para populações vulneráveis. Os resultados deste estudo mostraram que pacientes com transtornos mentais graves, incluindo aqueles relacionados ao uso de substâncias psicoativas apresentam maior vulnerabilidade biológica, resposta vacinal atenuada e barreiras estruturais de acesso à saúde. Assim, as estratégias propostas visam integrar saúde mental, atenção primária e vigilância epidemiológica. Em síntese, proteger esses grupos exige ir além da oferta universal de vacinas, superando o estigma histórico e construindo um sistema de saúde mais equitativo e preparado para futuras emergências sanitárias.

Produtos científicos

Os artigos científicos derivados da tese de doutorado que originou este relatório representam o principal veículo de disseminação dos achados da pesquisa, submetendo os resultados à apreciação da comunidade científica e garantindo o devido rigor metodológico por meio do processo de revisão por pares. Até o momento, cinco dos seis artigos gerados foram publicados em periódicos científicos de circulação internacional, todos indexados em bases consolidadas, como PubMed e Scopus. O outro artigo ainda se encontra em processo de avaliação. Os títulos dos artigos e respectivas revistas nas quais foram publicados ou submetidos, bem como os links de acesso encontram-se a seguir:

- Artigo Científico 1: Vaccine protection against COVID-19-related death in patients with schizophrenia: A retrospective cohort study. Publicado na revista Brazilian Journal of Psychiatry. Disponível em: <https://www.doi.org/10.47626/1516-4446-2024-4024>. Acesso em: 09 de maio de 2026.
 - Artigo Científico 2: The negative impact of tobacco and alcohol use disorders on COVID19 vaccine effectiveness: A population-based cohort study. Submetido à
-

revista The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. Em processo de avaliação.

- Artigo Científico 3: The association between schizophrenia and increased COVID-19 mortality in a cohort of over 2 million people in Brazil. Publicado na revista Brazilian Journal of Psychiatry. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38635950/>. Acesso em: 09 de maio de 2026.
- Artigo Científico 4: Outcomes and risk factors of death among individuals with alcohol use disorder hospitalized with COVID-19: an observational Brazilian cohort study. Publicado na revista Trends in Psychiatry and Psychotherapy. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40052787/>. Acesso em: 09 de maio de 2026.
- Artigo Científico 5: The impact of smoking on COVID-19-related mortality: a Brazilian national cohort study. Publicado na revista Addictive Behaviors. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38796931/>. Acesso em: 09 de maio de 2026.
- Artigo Científico 6: Increased mortality risk in patients with illicit substance use and COVID-19: Analysis of a large Brazilian sample. Publicado na revista Substance Use & Misuse. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39960124/>. Acesso em: 09 de maio de 2026.

Esta produção científica enfrentou desafios, com destaque para a complexidade do manejo de uma base de dados nacional contendo mais de dois milhões de registros, o que exigiu elevado poder computacional, rigor no tratamento de dados ausentes e ajuste estatístico para múltiplos fatores de confusão. Adicionalmente, a submissão e publicação em periódicos de alto fator de impacto demandaram revisões criteriosas com contribuições construtivas dos revisores. Os artigos produzidos oferecem à comunidade científica e aos gestores de saúde evidências robustas e inéditas na população brasileira sobre a efetividade vacinal reduzida em populações com transtornos mentais e por uso de substâncias, preenchendo lacunas significativas na literatura científica.

Referências

ASKGAARD, Gro *et al.* Influence of vaccination on adverse health outcomes after SARS-CoV-2 infection among individuals with alcohol use disorder: a population-based study. *Addiction*, Abingdon, v. 118, n. 8, p. 1482–1492, ago. 2023.

BAILEY, Kristina L. *et al.* COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Hoboken, v. 46, n. 6, p. 1023–1035, jun. 2022.

BAILLARGEON, Jacques; POLYCHRONOPOULOU, Efstathaia; KUO, Yong-Fang; RAJI, Mukaila. The Impact of Substance Use Disorder on COVID-19 Outcomes. *Psychiatric Services*, Washington, D.C., v. 72, n. 5, p. 578–581, maio 2021.

BARR, Tasha; HELMS, Christa; GRANT, Kathleen; MESSAOUDI, Ilhem. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Oxford, v. 65, p. 242–251, fev. 2016.

CHARLSON, Fiona *et al.* New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic

review and meta-analysis. *The Lancet*, London, v. 394, n. 10194, p. 240–248, jul. 2019.

DANG, Wen *et al.* Effectiveness of COVID-19 Vaccines in People with Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*, Basel, v. 12, n. 9, p. 1064, 18 set. 2024.

FERRARA, Pietro; GIANFREDI, Vincenza; TOMASELLI, Venera; POLOSA, Riccardo. The Effect of Smoking on Humoral Response to COVID-19 Vaccines: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Vaccines*, Basel, v. 10, n. 2, p. 303, 16 fev. 2022.

FRANK, David *et al.* Covid-19-related changes to drug-selling networks and their effects on people who use illicit opioids. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, Piscataway, p. jsad.21-00438, 12 set. 2022.

GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, London, v. 9, n. 2, p. 137–150, fev. 2022.

HUANG, Caige *et al.* Vaccine effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac against SARS-CoV-2 omicron infection and related hospital admission among people with substance use disorder in Hong Kong: a matched case-control study. *The Lancet Psychiatry*, London, v. 10, n. 6, p. 403–413, jun. 2023.

HUANG, Yeen; ZHAO, Ning. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research*, Amsterdam, v. 288, p. 112954, jun. 2020.

IZCOVICH, Ariel *et al.* Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLOS ONE*, San Francisco, v. 15, n. 11, p. e0241955, 17 nov. 2020.

JEON, Ha-Lim, KWON, Jun Soo; PARK, So-Hee; SHIN, Ju-Young. Association of mental disorders with SARS-CoV-2 infection and severe health outcomes: nationwide cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, London, v. 218, n. 6, p. 344–351, jun. 2021.

JIA, Ru *et al.* Mental health conditions and COVID-19 vaccine outcomes: A scoping review. *Journal of Psychosomatic Research*, London, v. 183, p. 111826, ago. 2024.

KHAN, Md Mostauf Ali *et al.* Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, Edinburgh, v. 10, n. 2, p. 020503, dez. 2020.

LEUNG, Candi M. C. *et al.* Mental disorders following COVID-19 and other epidemics: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, New York, v. 12, n. 1, p. 205, 17 maio 2022.

MACHADO, Cristiani Vieira *et al.* The response to COVID-19 in Argentina, Brazil, and Mexico: challenges to national coordination of health policies. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 40, n. 6, p. e00055023, 2024.

MARIPUU, Martin *et al.* Death Associated With Coronavirus (COVID-19) Infection in Individuals With Severe Mental Disorders in Sweden During the Early Months of the Outbreak—An Exploratory Cross-Sectional Analysis of a Population-Based Register Study. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 11, p. 609579, 8 jan. 2021.

MORI, Yukihiro *et al.* Antibody response of smokers to the COVID-19 vaccination: Evaluation based on cigarette dependence. *Drug Discoveries & Therapeutics*, Tokyo, v. 16, n. 2, p. 78-84, 30 abr. 2022.

MOSADEGHRAD, Ali Mohammad *et al.* Strategies to strengthen the resilience of primary health care in the COVID-19 pandemic: a scoping review. *BMC Health Services Research*, London, v. 24, n. 1, p. 841, 25 jul. 2024.

NEMANI, Katlyn *et al.* Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry*, Chicago, v. 78, n. 4, p. 380, 1 abr. 2021.

NEMANI, Katlyn *et al.* Anti-spike antibody responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in people with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, New York, v. 38, p. 100802, jul. 2024.

NÚÑEZ-CORTÉS, Rodrigo *et al.* Social determinants of health associated with severity and mortality in patients with COVID-19. *Gaceta Médica de México*, Mexico City, v. 157, n. 3, p. 7210, 3 abr. 2023.

OLIVEIRA, Eduardo A. *et al.* Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. *The Lancet Child & Adolescent Health*, Cambridge, v. 5, n. 8, p. 559–568, ago. 2021.

OLIVEIRA, Eduardo A. et al. Risk factors for COVID -19-related mortality in hospitalized children and adolescents with diabetes mellitus: An observational retrospective cohort study. *Pediatric Diabetes*, Hoboken, v. 23, n. 6, p. 763–772, set. 2022.

OSTINELLI, Edoardo G. et al. COVID-19 and substance use disorders: a review of international guidelines for frontline healthcare workers of addiction services. *BMC Psychiatry*, London, v. 22, n. 1, p. 228, dez. 2022.

PARDAMEAN, Engelberta et al. Mortality from coronavirus disease 2019 (Covid-19) in patients with schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *General Hospital Psychiatry*, New York, v. 75, p. 61–67, mar. 2022.

PAVARIN, Raimondo Maria; FABBRI, Chiara; DE RONCHI, Diana. COVID-19 hospitalization rates in individuals with substance or alcohol use disorders. *Psychiatry Research*, Amsterdam, v. 311, p. 114521, maio 2022.

PEÑA, Sebastián et al. Tobacco Use and Uptake of COVID-19 Vaccinations in Finland: A Population-Based Study. *Nicotine and Tobacco Research*, Abingdon, v. 26, n. 11, p. 1553–1562, 22 out. 2024.

PENNINX, Brenda W. J. H.; BENROS, Michael E.; KLEIN, Robyn S.; VINKERS, Christiaan H. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nature Medicine*, New York, v. 28, n. 10, p. 2027–2037, out. 2022.

POBLADOR-PLOU, Beatriz et al. Baseline Chronic Comorbidity and Mortality in Laboratory-Confirmed COVID-19 Cases: Results from the PRECOVID Study in Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 17, n. 14, p. 5171, 17 jul. 2020.

RIBEIRO, Camila Bastos et al. The concomitant use of cannabis and cocaine coexists with increased LPS levels and systemic inflammation in male drug users. *Cytokine*, Oxford, v. 141, p. 155472, maio 2021.

ROSSOL, Manuela et al. LPS-induced Cytokine Production in Human Monocytes and Macrophages. *Critical Reviews™ in Immunology*, New York, v. 31, n. 5, p. 379–446, 2011.

SCHMITT, Andrea; REICH-ERKELENZ, Daniela; FALKAI, Peter. Impact of the metabolic syndrome on severe mental disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Berlin, v. 270, n. 5, p. 499–500, ago. 2020.

SCHWARZINGER, Michaël *et al.* Mental disorders, COVID-19-related life-saving measures and mortality in France: A nationwide cohort study. *PLOS Medicine*, San Francisco, v. 20, n. 2, p. e1004134, 6 fev. 2023.

SHANKAR, Rajashree; BHATTACHARYA, Vandana. Trends in Substance Use and Abuse During COVID-19 Among the General Population. *Addiction and Health*, Kerman, v. 14, n. 4, p. 296–308, 29 out. 2022.

SIDDIQUI, Faareha A. *et al.* Interventions to Improve Immunization Coverage Among Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Pediatrics*, Springfield, v. 149, n. Supplement 6, p. e2021053852D, 1 maio 2022.

SOLOPOV, Pavel A. COVID-19 Vaccination and Alcohol Consumption: Justification of Risks. *Pathogens*, Basel, v. 12, n. 2, p. 163, 19 jan. 2023.

WANG, Lindsey *et al.* Increased risk for COVID -19 breakthrough infection in fully vaccinated patients with substance use disorders in the United States between December 2020 and August 2021. *World Psychiatry*, Milan, v. 21, n. 1, p. 124–132, fev. 2022.

WANG, Quan Qiu; KAELEBER, David C.; XU, Rong; VOLKOW, Nora D. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Molecular Psychiatry*, Basingstoke, v. 26, n. 1, p. 30–39, jan. 2021.

WILLIAMSON, Elizabeth J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, London, v. 584, n. 7821, p. 430–436, 20 ago. 2020.

XIAO, Karren *et al.* Immune response to vaccination in adults with mental disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 304, p. 66–77, maio 2022.

XIAO, M. Q.; LIU, X-T; HUANG, Q-X; HE, S-Q. The effect of loneliness on depression in young people: a multiple mediated effects model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Rome, v. 27, n. 18, p. 8614–8627, set. 2023.

YAYAN, Josef; RASCHE, Kurt. Damaging Effects of Cannabis Use on the Lungs. In: POKORSKI, Mieczysław (Org.). *Advancements in Clinical Research*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham: Springer International Publishing, 2016. v. 952 p. 31–34.

YIU, Hei Hang Edmund *et al.* Risks of COVID-19-related hospitalisation and mortality among individuals with mental disorders following BNT162b2

and CoronaVac vaccinations: A case-control study. *Psychiatry Research*, Amsterdam, v. 329, p. 115515, nov. 2023.

ZACHARIAS, Zeb R.; LEGGE, Kevin L. Chronic Ethanol Consumption Reduces Existing CD8 T Cell Memory and Is Associated with Lesions in Protection against Secondary Influenza A Virus Infections. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 203, n. 12, p. 3313–3324, 15 dez. 2019.

ZHU, Jingjing *et al.* Higher benefit-risk ratio of COVID-19 vaccination in patients with schizophrenia and major depressive disorder versus patients with bipolar disorder when compared to controls. *American Journal of Translational Research*, Madison, v. 14, n. 8, p. 5719–5729, 2022.

Dados dos autores



Fabrício Emanuel Soares de Oliveira

Psicólogo, Mestre em Cuidado Primário em Saúde pela Unimontes, Doutor em Ciências da Saúde pela Unimontes. Possui experiência em atuação na atenção primária à saúde, em psicologia clínica, como docente e pesquisador. Atualmente atua como docente no curso de Psicologia e como professor colaborador no Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes).



Hercílio Martelli Júnior

Professor Titular de Diagnóstico Bucal do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros, Unimontes e Professor Permanente (Orientador de Mestrado e Doutorado) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros. É membro da Área Interdisciplinar (Biológicas e Saúde) da CAPES. É membro nomeado do Comitê de Assessoramento do CNPq - Área de Odontologia (CA-OD). Coordena o Centro de Excelências de Pesquisas em Saúde de Minas Gerais (2026-2030), financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - Fapemig

Este relatório compila os resultados de uma Tese de doutorado do Programa de Pós-graduação em Saúde da Unimontes que avaliou a efetividade das vacinas contra COVID-19 e os desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais e por uso de substâncias, a partir de dados do SIVEP-Gripe (fev/2020-fev/2023). Também são apresentadas conclusões e recomendações com base nos resultados voltados para os serviços de saúde. Indivíduos com esquizofrenia e transtornos por uso de substâncias apresentaram maior risco de doença grave e mortalidade. O estudo reforça a necessidade de estratégias direcionadas, como vacinação ativa e esquemas completos, para proteger essas populações vulneráveis.