

**A.C.CAMARGO CANCER CENTER
FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE**

PRISCYLLA LINS FILGUEIRAS

**DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA EVOLUÇÃO PARA COVID – 19
GRAVE EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS**

Dissertação de Mestrado Acadêmico
apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências. Área
de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Marjorie Vieira Batista

**São Paulo
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

Filgueiras, Priscylla Lins .

**DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA EVOLUÇÃO
PARA COVID - 19 GRAVE EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS.
/ Priscylla Lins Filgueiras. São Paulo, 2025.**

60f.

**Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.**

Orientador: Dra. Marjorie Vieira Batista.

**1. COVID-19. , 2. Neoplasias Hematológicas., 3. Transplante de
Células-Tronco Hematopoéticas**

CDU 616

Nome: Priscylla Lins Filgueiras

Título: Determinação de fatores de risco para evolução para COVID – 19 grave em pacientes onco-hematológicos

Aprovado em: 28/10/2025

Banca Examinadora

Orientadora: Marjorie Vieira Batista

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Talita Maira Bueno da Silveira

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Camila da Silva Bicalho

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)/Hospital Nove de Julho

Membro da banca: Gisele Aparecida Fernandes

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Marjorie Vieira Batista, cuja dedicação, rigor científico e sensibilidade acadêmica foram fundamentais para a construção desta dissertação. Estendo meus agradecimentos aos professores e à equipe médica do A.C.Camargo que participaram da minha trajetória, compartilhando conhecimento, incentivando questionamentos e contribuindo para um ambiente de crescimento acadêmico contínuo.

Agradeço em especial a enfermeira Carmem Lucia da Silva Pires, cuja parceria foi indispensável para a concretização deste trabalho.

Aos amigos que estiveram presentes ao longo deste percurso, minha gratidão sincera pelo apoio, compreensão e pelas palavras de encorajamento nos momentos de maior desafio e cansaço.

Agradeço também à toda equipe de assistência e suporte da Hematologia e do Transplante de Medula Óssea do A.C.Camargo, cuja dedicação diária não apenas possibilitou a execução deste estudo, mas também inspira o compromisso com uma prática clínica mais humana, ética e interdisciplinar.

Agradeço à Secretaria de Pós-Graduação, à equipe de Estatística e à equipe de Biblioteca do A.C.Camargo pela assessoria.

Por fim, agradeço profundamente à minha família e ao meu noivo Gustavo, que sempre acreditaram no meu caminho, oferecendo suporte, amor e equilíbrio em cada etapa desta jornada. Sem o amparo incondicional de vocês, este trabalho não teria sido possível.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esta dissertação se concretizasse, deixo meu sincero e respeitoso agradecimento.

RESUMO

FILGUEIRAS, P. L. **Determinação de fatores de risco para evolução para COVID-19 grave em pacientes onco-hematológicos.** [Dissertação] – São Paulo; Fundação Antônio Prudente, 2025.

Introdução: A doença por SARS-CoV-2 (COVID-19) apresentou maior taxa de mortalidade nos pacientes onco-hematológicos. O enfrentamento da infecção por COVID-19 foi possibilitado devido à compreensão da transmissibilidade e da fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2, à adoção de medidas protetoras, ao desenvolvimento de vacinas e alcance de ampla cobertura vacinal, além do uso de terapias medicamentosas auxiliares. Por esta razão, conhecer sobre os fatores de risco para gravidade por COVID-19 nessa população heterogênea permitirá selecionar as melhores estratégias para mitigar os danos por COVID-19 e suas variantes. **Objetivo:** Determinar os fatores de risco relacionados à maior probabilidade de evolução para COVID-19 grave e para óbito nos pacientes onco-hematológicos. Descrever as principais co-infecções associadas a COVID-19. Estabelecer o percentual de letalidade para COVID-19 na população de pacientes onco-hematológicos e determinar a sobrevida global dos pacientes. **Material e Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com análise de fatores de risco para forma grave da COVID-19 e óbito em pacientes adultos portadores de neoplasia hematológica, inclusive submetidos a TCH autólogo ou alogênico, no período de fevereiro de 2020 a julho de 2023, no A. C. Camargo Cancer Center com COVID-19. **Resultados:** Foram incluídos 183 pacientes com neoplasia hematológica, 96 (52%) da população estudada é do sexo masculino e com mediana de idade de 61 anos. As neoplasias onco-hematológicas mais comuns foram os Linfomas não Hodgkin, seguido por Mieloma Múltiplo. Da população, 46 (25%) foram transplantados. A vacinação com menos de 3 doses foi o fator de risco associado a COVID-19 grave (OR 3,85; IC 95% 1,03-14,34; $p=0,04$) e a óbito por COVID-19 (OR 9,90; IC 95% 2,05-47,90; $p=0,004$). Co-infecção viral ao diagnóstico foi observada em 7/183 (4%) pacientes e infecção secundária após COVID-19 em 35 (19%) pacientes, dos quais 28/35 (80%) em CG, distribuídos em 21/35 (60%) bacteriana, 9/35 (26%) fúngica e 5/35 (14%) viral. A admissão em UTI foi de 45 (25%), a mortalidade associada a COVID-19 foi de 54 (30%) e a mortalidade atribuída diretamente a COVID-19 foi de 32 (17%). A sobrevida global em 100 dias foi estimada em 61%. **Conclusão:** Este estudo contribui para a compreensão da importância da vacinação com número de doses diferenciada nessa população fragilizada e diversa, permitindo assim mitigar os danos da COVID-19 e de suas variantes de preocupação.

Palavras-chave: Coronavírus. SARS-CoV-2. COVID-19. Neoplasias Hematológicas. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

ABSTRACT

FILGUEIRAS, P. L. **Determination of risk factors for Severe COVID-19 in oncohematological patients** [Dissertation] – São Paulo; Antônio Prudente Foundation, 2025.

Introduction: SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) presents elevated mortality rate in oncohematological patients. COVID-19 management was possible due to elucidation of transmissibility and pathophysiology mechanisms of its disease, establishment of protective measures, development of vaccines and broad vaccination coverage, as well as complementary medical treatments. In light of this context, knowing specific risk factors for severe COVID-19 infection in this heterogeneous population will allow better strategies to mitigate damage done by COVID-19 and its variants. **Objective:** Determinate risk factors related to higher severe COVID-19 and death probabilities in oncohematological patients. Describe the main COVID-19 related coinfections. Establish COVID-19 lethality rate on oncohematological patients and determinate their overall survival. **Material and Methods:** Retrospective observational study, with risk factor analysis of severe COVID-19 and death in adult patients with hematological neoplasms, including patients submitted to autologous or allogenic Stem Cell Transplant (SCT), during February 2020 to July 2023, on A. C. Camargo Cancer Center, with COVID-19 diagnosis. **Results:** 183 patients with hematological neoplasms were enlisted, 96 (52%) of patients were male, and median age of 61 years old. Most common neoplasms were Non-Hodgkin Lymphomas, followed by Multiple Myeloma. 46 (25%) of patients were submitted to SCT. 45 (25%) patients were admitted to the ICU, 54 (30%) patients died due to COVID-19 related mortality causes and 32 patients (17%) due to direct COVID-19 mortality. Total vaccination doses fewer than 3 was associated with increased risk for severe COVID-19 (OR 3,85; CI 95% 1,03-14,34; p=0,04), and death due COVID-19 (OR 9,90; CI 95% 2,05-47,90; p=0,004). Coinfection at COVID-19 diagnosis was seen on 7/183 (4%) patients and secondary infection post COVID-19 on 35 (19%) patients, which 80% of them (28 out of 35) on Severe Covid-19, as 60% (21/35) bacterial, 26% (9/35) fungal and 14% (5/35) viral infections. ICU admission rate was 25%, COVID-19 associated mortality was 30% and direct COVID-19 mortality was 17%. 100 days overall survival was estimated at 61%. **Conclusion:** This study adds to knowledge on the importance of vaccination strategies to this frail and diverse population with particular schedules, leading to mitigation of damage caused by COVID-19 and its variants.

Key-words: Coronavírus. SARS-CoV-2. COVID-19. Hematological Neoplasms. Hematopoietic Stem Cell Transplantation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Seleção de pacientes onco-hematológicos com infecção por COVID-19 confirmada no ACCCC no período do estudo.....	13
Figura 2	Descrição das co-infecções em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.....	16
Figura 3	Sobrevida global e sobrevida por variantes de SARS-CoV-2 em 100 dias	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variantes do SARS-CoV-2 em São Paulo-Brasil e seus períodos de circulação.....	09
Tabela 2	Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG).....	14
Tabela 3	Descrição dos sinais e sintomas e do aspecto tomográfico, à admissão, dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG).....	17
Tabela 4	Fatores de risco associados ao desenvolvimento de COVID-19 grave, nos 183 pacientes onco-hematológicos no período de março de 2020 a julho de 2023. Regressão Logística	19
Tabela 5	Análise simples e múltipla dos fatores de risco associados ao óbito por COVID-19, nos 183 pacientes onco-hematológicos no período de março de 2020 a julho de 2023. Regressão Logística.....	20
Tabela 6	Desfechos da COVID-19 segundo status vacinal e tipo de variantes do SARS-CoV-2	22

LISTA DE ABREVIACÕES

ACCCC	A.C.Camargo Cancer Center
AGD	Variantes de SARS-CoV-2 alpha, gamma e delta
AIH	Admissão para internação hospitalar
AUTI	Admissão em Unidade de Terapia Intensiva
CAR-T cell	Linfócitos T com Receptor antigênico quimérico (<i>Chimeric Antigen Receptor T cell</i>)
CG	COVID-19 grave
ClCr	Clearance de creatinina
CMV	Citomegalovírus
CNG	COVID-19 não grave
COVID-19	Infecção por coronavírus SARS-CoV-2
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo
DM	Diabetes Mellitus
DHL	Desidrogenase Láctica
DIH	Dias de internação hospitalar
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
ECIL	<i>European Conference of Infections in Leukemia</i>
GVHD	Doença do enxerto contra hospedeiro (<i>Graft-versus-Host Disease</i>)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HZ	Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>)
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de Massa Corporal
LA	Leucemias Agudas
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda

LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LLGL	Leucemia Linfocítica de grandes células granulares T
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MAC	Condicionamento Mieloablativo (<i>Myeloablative Conditioning</i>)
MALT	Tecido linfoide associado à mucosa
MM	Mieloma Múltiplo
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NMPC	Neoplasia Mieloproliferativas Crônicas
NVx	Não vacinados
O2	Oxigenoterapia
Ômicron	SARS-CoV-2 ômicron e subvariantes
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Razão de Chances (<i>Odds Ratio</i>)
OZ	SARS-CoV-2 cepa original + variante zeta
PCR	Proteína C reativa
PD	Progressão de doença
Ph-	Cromossomo Filadélfia negativo
Pré-Vx.	Prévio à disponibilidade de vacinação
RC	Resposta completa
RIC	Condicionamento de Intensidade Reduzida (<i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
RNA	Ácido ribonucleico
RP	Resposta parcial
RSV	Vírus Sincicial Respiratório
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase
SBTMO	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
SDRA	Síndrome Desconforto Respiratório Aguda

SMD	Síndrome Mielodisplásica
VOC	Variantes de preocupação (<i>Variant of concern</i>)
VOI	Variantes de interesse (<i>Variant of interest</i>)
vs.	Versus
Vx.	Vacinados
TC	Tomografia computadorizada
TCH	Transplante de Células Hematopoiéticas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
2.1 – Objetivo Geral	4
2.2 – Objetivos Específicos	4
3. MÉTODOS	5
3.1 - Desenho do estudo	5
3.2 - Local do estudo	5
3.3 - População e amostra	5
3.3 - Critérios de inclusão	6
3.4 - Critérios de exclusão	6
3.5 - Análise estatística	6
3.6 - Definições de interesse	7
3.6.1 - Gravidade de infecção por COVID-19	7
3.6.2 - Diagnóstico Onco-hematológico	7
3.6.3 - Classificação das Variantes de SARS-CoV-2	8
3.6.4 - Vacinação para COVID-19	9
3.6.5 - Óbito por COVID-19	10
3.7 - Contexto histórico e medidas adotadas	10
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
8. APÊNDICES	42

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na China, foram detectados os primeiros casos de síndrome respiratória aguda grave causada por coronavírus, denominado SARS-CoV-2. De março de 2020 a maio de 2023, a Organização Mundial de Saúde declarou estado de pandemia à doença por este coronavírus (COVID- 19). Nesse período, somaram-se mais de 7 milhões de mortes causadas pela COVID-19. (1)

A apresentação clínica é variada e ampla, a maioria dos casos são assintomáticos ou possuem sintomas leves em vias aéreas superiores. Entre aqueles sintomáticos, aproximadamente 15% evoluíram para forma grave, com necessidade de oxigenioterapia; e 5%, doença crítica, com necessidade de suporte de terapia intensiva. (2–5)

O espectro da gravidade depende de fatores relacionados ao hospedeiro e da virulência das variantes SARS-CoV-2. Idade acima de 65 anos e comorbidades oncológicas e cardiopulmonares são associadas a quadros infecciosos graves. (2–5) Os pacientes com neoplasias hematológicas são mais suscetíveis às formas graves, com maior morbimortalidade, devido ao comprometimento da imunidade associada à patologia de base e às terapêuticas: quimioterapia convencional, drogas-alvo e transplante de células hematopoiéticas (TCH). (6,7)

A mortalidade por COVID-19 nos pacientes com neoplasias hematológicas foi aproximadamente 4 vezes maior do que na população geral com menos de 70 anos. (7) Dentre os pacientes oncológicos, observa-se maior gravidade e taxa de mortalidade nos pacientes hematológicos em comparação aos pacientes com tumores sólidos. (8–11) A taxa de mortalidade por COVID-19 nos pacientes onco-hematológicos foi estimada em 15 a 50%, (10,12) sendo maiores nas amostras de pacientes internados: 21% (8,13) e 34%. (14)

As malignidades hematológicas são um grupo heterogêneo, com diversas classificações e subtipos, prognósticos, tratamentos e status de atividade de doença. A infecção por COVID-19 foi mais frequente nas doenças linfoproliferativas como Linfomas não Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crônica e Mieloma Múltiplo. A maior taxa de mortalidade por infecção por COVID-19 foi observada nas Leucemias Agudas, na Síndrome Mielodisplásica de alto risco e nos pacientes submetidos a TCH e a terapia com receptor de antígeno quimérico T (CAR-T). (5,15–17)

Os pacientes submetidos a TCH alogênico merecem destaque por apresentarem maior risco de complicações específicas, como infecção por citomegalovírus (CMV); e

complicações exclusivas, como disfunção de enxerto e doença enxerto versus hospedeiro (GVHD). Várias infecções virais, como por Herpes Vírus 6 e Parvovírus B19 são relacionadas com complicações pós transplante, evidências recentes implicam a gravidade e duração da infecção por COVID-19 no aumento da incidência de pneumonia por CMV, função pobre do enxerto e mortalidade não relacionada à recidiva. (18,19)

A Síndrome de COVID-19 longa, marcada por achados radiológicos migratórios, sintomas respiratórios e sistêmicos crônicos, associada ou não à persistência de positividade prolongada nos exames de RT-PCR podem ser encontradas nos pacientes com neoplasias hematológicas. (20,21) Esses pacientes também sofrem com atrasos no início ou na retomada da terapia direcionada ao câncer, o que pode levar a resultados inferiores da doença oncológica de base. (21)

A gravidade elevada desta população imunocomprometida se reflete em maiores taxas de hospitalização, necessidade de oxigenoterapia, internações em unidade de terapia intensiva (UTI) e suporte de ventilação mecânica. (12)

A sobrevida dos pacientes onco-hematológicos infectados pelo SARS-CoV-2 ao longo da pandemia mostrou-se substancialmente inferior à observada na população geral, predominantemente devido a complicações da COVID-19. (22–24) Estudos nacionais e internacionais evidenciam mortalidade elevada no período pré-vacinal, com variabilidade conforme características clínicas e laboratoriais. (22–24)

Embora as fases iniciais da pandemia tenham sido marcadas por taxas de mortalidade alarmantemente altas, os períodos subsequentes mostraram um declínio notável, uma tendência influenciada pela evolução das características virais e pelos avanços nas intervenções profiláticas e terapêuticas.

O surgimento da variante Ômicron com sua alta transmissibilidade levou a disseminação e predominância global na transição de 2021 para 2022, essa variante também trouxe a redução da proteção imune pré-existente a infecção, vacina e alguns anticorpos monoclonais.(25,26) Apesar disso, foram observadas menores taxas de hospitalizações, complicações e mortalidade em comparação a cepas anteriores. (27,28) Essa tendência também foi notada, em menor grau, nos pacientes hematológicos, inclusive nos receptores de TCHs; embora, a COVID-19 na era Ômicron ainda permaneça sendo um problema significativo para os pacientes imunossuprimidos. (26,29,30)

A vacinação é um componente fundamental dos esforços globais de controle da pandemia. Apesar da exclusão inicial dos ensaios clínicos, os pacientes com neoplasias

hematológicas foram priorizados para a vacinação devido à sua maior vulnerabilidade.(15,31) No entanto, o cenário imunológico singular dessa população influencia a eficácia e a imunogenicidade da vacina.(31–34) A quimioimunoterapia com depletors de linfócitos B - como anticorpos anti-CD20, a exemplo do Rituximabe, amplamente utilizado nas doenças linfoproliferativas B - é capaz de produzir uma diminuição rápida e prolongada na produção de anticorpos devido à redução intensa dos linfócitos B, incluindo os linfócitos B de memória, levando a um prejuízo na resposta imune humoral e celular contra o vírus SARS-CoV-2 e na soroconversão à vacinação. (31,35,36)

Embora a disponibilidade de vacinas tenha reduzido drasticamente o risco geral de complicações e de mortalidade relacionadas à COVID-19, pacientes onco-hematológicos vacinados, especialmente aqueles em tratamento ativo, continuaram com maior risco de hospitalização e óbito quando comparados à população vacinada sem câncer. (15,31–35) As doses adicionais de vacinação (doses de reforço) nos pacientes imunodeprimidos são bem toleradas e são capazes de aumentar a resposta subótima ao ciclo completo de vacinação em pacientes onco-hematológicos. Apesar disso, taxas mais baixas de soroconversão ainda foram detectadas em subgrupos de pacientes, particularmente naqueles que recebem anticorpos monoclonais anti-CD20, submetidos a TCH ou terapias CAR-T. (31,35)

No Brasil, a vacinação contra COVID-19 iniciou em janeiro de 2021. O advento da vacinação levou à redução da circulação viral e ao afrouxamento das medidas de isolamento social e do uso de máscaras. À medida que a pandemia progrediu, observou-se uma redução significativa nas taxas de mortalidade, inclusive nos pacientes onco-hematológicos, porém uma proporção substancial continuou a contrair as formas mais graves da COVID-19 em comparação à população geral. (31)

A alta mortalidade inicial foi um retrato de uma pandemia nascente, e a redução subsequente demonstra o impacto positivo tangível do progresso científico e de estratégias clínicas adaptativas. O enfrentamento da infecção por COVID-19 foi possibilitado devido à compreensão da transmissibilidade e da fisiopatologia da infecção pelo coronavírus, à adoção de medidas protetoras, ao desenvolvimento de vacinas e alcance de ampla cobertura vacinal, além do uso de terapias auxiliares, como: corticosteroides, anti-virais - como Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) e Remdesivir, inibidores de interleucinas, e anticorpos monoclonais para SARS-CoV-2. (35,37–39) Por esta razão, conhecer sobre os fatores de risco para gravidade por COVID-19 nessa população diversa e vulnerável permitirá selecionar as melhores estratégias para mitigar os danos por COVID-19 e suas variantes de preocupação.

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Determinar os fatores de risco para evolução da forma grave da COVID-19 dentre os pacientes onco-hematológicos.

2.2 – Objetivos Específicos

- Determinar os fatores de risco relacionados à maior probabilidade de evolução para óbito.
- Descrever as principais co-infecções associadas a COVID-19
- Estabelecer o percentual de letalidade para COVID-19 na população de pacientes onco-hematológicos, durante o período da pandemia.
- Determinar a sobrevida global dos pacientes com COVID-19.

3. MÉTODOS

3.1 - Desenho do estudo

Estudo do tipo observacional retrospectivo do tipo coorte com análise de fatores de risco para a desfechos desfavoráveis: gravidade e óbito.

Foi realizada revisão de prontuário eletrônico de participantes do estudo que receberam atendimento no A. C. Camargo Cancer Center (ACCCC) por neoplasia hematológica e aqueles submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas entre fevereiro de 2020 a julho de 2023. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir de prontuário eletrônico e as informações vacinais, do VaciVida. (40) Os dados foram compilados na plataforma on-line Research Electronic Data Capture (REDCap).

Todos os procedimentos de coleta de dados seguiram de acordo com o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética desta instituição.

3.2 - Local do estudo

O ACCCC é um hospital especializado em câncer na cidade de São Paulo, que faz atendimentos públicos e privados, conta com Centro de Referência em Neoplasias Hematológicas que dispõe de unidade especializada em TCH e terapia celulares, com 11 leitos destinados a TCH, além de 20 leitos disponíveis para internação onco-hematológica.

3.3 - População e amostra

A amostra foi constituída da totalidade dos pacientes com diagnóstico onco-hematológicos atendidos no ACCCC que apresentaram COVID-19 laboratorialmente confirmada por reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou painel para vírus respiratório por reação em cadeia da polimerase ou antígeno para SARS-CoV-2, no período entre fevereiro de 2020 e julho de 2023.

Foram analisados dados de prontuário desde o primeiro dia de infecção até o desfecho clínico, além da sobrevida após diagnóstico de COVID-19, com status vital sendo avaliado até maio de 2025.

3.3 - Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, portadores de neoplasia hematológica, inclusive os submetidos a TCH autólogo ou alogênico; que apresentaram teste de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou teste de antígeno ou painel viral para COVID-19 positivo.

3.4 - Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes assintomáticos e sem alteração radiológica, detectados em triagem de protocolos institucionais.

3.5 - Análise estatística

As características dos participantes foram descritas em números absolutos e percentagens para variáveis categóricas e em mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas.

A análise da comparação entre os grupos para variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Para variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student para comparação de dois grupos. Para dados não paramétricos, a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, após análise da normalidade da distribuição das amostras.

Modelos de regressão logística simples e múltipla foram utilizados para avaliar fatores de riscos associados a COVID-19 grave e para evolução para óbito. Na regressão múltipla foram analisadas variáveis que tiveram $p < 0,2$ na regressão simples, e seguiu-se o método *stepwise*.

As análises de sobrevida em 100 dias foram realizadas através de modelos de tempo para evento, utilizando método de Kaplan-Meier, comparadas através dos testes de log-rank. A Regressão de Cox foi utilizada para estimar o risco relativo (hazard ratio) de um evento ocorrer ao longo do tempo, considerando covariáveis.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises estatísticas foram realizadas por meio do SPSS *statistical software*® versão 29.

3.6 - Definições de interesse

3.6.1 - Gravidade de infecção por COVID-19

O *National Institutes of Health* (NIH)(41) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2) definem a gravidade da infecção por SARS-CoV-2, conforme a apresentação clínica, em 5 principais categorias: assintomáticos, leve, moderado, grave e crítico. Assintomático e leve apresentam exame de detecção positivo associado, respectivamente, a nenhum sintoma ou a sintomas de vias aéreas altas e constitucionais. Moderado, quando há acometimento de vias aéreas inferiores com saturação preservada. Grave, naqueles indivíduos com dessaturação em ar ambiente ou taquipneia com frequência respiratória maior que 30 ou infiltrado pulmonar acometendo mais de 50% dos campos pulmonares nos exames de imagem. Crítica, nos casos de insuficiência respiratória, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos.

Para a definição de infecção por COVID-19 grave, nesse estudo, utilizamos a necessidade de suplementação de oxigenoterapia, incluindo assim, os pacientes graves e críticos da definição dos critérios de gravidade acima. Os demais pacientes com quadro clínico leve ou moderado foram classificados como pacientes com COVID-19 não grave.

3.6.2 - Diagnóstico Onco-hematológico

Para fins de classificação para o estudo, os diagnósticos onco-hematológicos foram agrupados para facilitar a análise:

3.6.2.1 - Linfomas não Hodgkin (LNH) é um grupo heterogêneo no qual estão incluídos os Linfomas difuso de grandes células B, Linfoma do manto e Linfoma folicular, e patologias mais raras como Leucemia linfocítica de células grandes granulares T (Leucemia LGL-T), Leucemia prolinfocítica T e Linfoma de MALT.

3.6.2.2 - Mieloma múltiplo (MM) é formado majoritariamente pelo MM, admitindo outras doenças plasmocitárias, como amiloidose.

3.6.2.3 - Linfoma de Hodgkin (LH) é composto exclusivamente por LH.

3.6.2.4 - Leucemias agudas (LA) incluíram as Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

3.6.2.5 - Leucemia linfocítica crônica (LLC) reúne tanto a forma clássica quanto a apresentação Linfoma linfocítico de pequenas células.

3.6.2.6 - Neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMPC) englobam as Leucemias Mieloide Crônicas (LMC), Mielofibrose, Policitemia Vera e Trombocitemia Essencial.

3.6.2.7 - Síndrome mielodisplásica (SMD) inclui os distúrbios clonais dos precursores hematológicos, excluindo as progressões para LMA, classificada em Leucemias agudas.

3.6.3 - Classificação das Variantes de SARS-CoV-2

Todos os vírus, incluindo o SARS-CoV-2, sofrem mutações ao longo do tempo, a maioria destas têm pouco ou nenhum impacto nas propriedades virais. No entanto, algumas alterações podem afetar as características do vírus, como a capacidade de transmissibilidade, infectividade, patogenicidade ou proporcionar escape imunológico às terapias adotadas. (42,43)

Durante a pandemia por COVID-19, houve mudanças das características virais da cepa original da SARS-CoV-2 com surgimento de variantes decorrentes de mutações e seleção natural. (42,43) A OMS definiu os termos Variantes de interesse (VOI) e Variantes de preocupação (VOC), com base no potencial de expansão e substituição de variantes omsanteriores, de causar novas ondas de infecção com aumento da circulação viral e da necessidade de ajustes nas ações de saúde pública. Essas definições têm o objetivo de priorizar o monitoramento e a pesquisa globais e de ajustar as medidas à COVID-19. (44,45)

No Brasil, o monitoramento de variantes do COVID-19 por sequenciamento genético de um quantitativo de amostras confirmadas em RT-PCR COVID-19 em laboratórios de referência forneceu informações relevantes sobre a circulação das variantes no país. (46,47) Devido a indisponibilidade da genotipagem para a determinação da cepa de COVID-19 em ambiente de prática clínica. Nesse estudo, inferimos sobre a variante da COVID-19 implicada com base nas informações sobre o perfil das linhagens circulantes no estado de São Paulo fornecidas pelos boletins epidemiológicos do Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo (CVE) (48) e sumarizadas na **Tabela 1**. Devido a sobreposição viral em circulação, as variantes prevalentes foram agrupadas em 3 períodos para fins de avaliação:

- A linhagem Original e a Zeta (OZ) com período de circulação de fevereiro de 2020 a fevereiro de 2021.
- As linhagens Alpha, Gamma e Delta (AGD) com período de circulação de fevereiro de 2021 a novembro de 2021.
- A linhagem Ômicron e suas subvariantes (Ômicron) com período de circulação de dezembro de 2021 a julho de 2023.

A data do primeiro resultado do exame diagnóstico da COVID-19 foi utilizada para selecionar o paciente nos grupos de variantes citados acima.

Tabela 1 - Variantes do SARS-CoV-2 em São Paulo-Brasil e seus períodos de circulação.

Variante (linhagem)	Período de circulação (SP/Brasil)
Original (ancestral)	Fev/2020 – Nov/2020
Zeta (P.2)	Out/2020 – Fev/2021
Alpha (B.1.1.7)	Dez/2020 – Mai/2021
Gamma (P.1)	Jan/2021 – Ago/2021
Delta (B.1.617.2)	Jul/2021 – Dez/2021
Omicron (BA.1)	Dez/2021 – Mar/2022
Omicron (BA.2)	Mar/2022 – Mai/2022
Omicron (BA.4/BA.5)	Jun/2022 – Out/2022
Omicron (BQ.1/BQ.1.1)	Out/2022 – Jan/2023
Omicron (XBB.1.5)	Fev/2023 – Abr/2023
Omicron (XBB.1.16)	Mai/2023 – Ago/2023
Omicron (EG.5)	Ago/2023 – Dez/2023
Omicron (BA.2.86)	Jan/2024 – atual

Fonte: Dados do Boletins Epidemiológicos COVID-19 – Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria do Estado de São Paulo, 2024. (48)

3.6.4 - Vacinação para COVID-19

As informações sobre a vacinação foram obtidas através do VacíVida (40), o sistema oficial do Estado de São Paulo para o registro de doses aplicadas da vacina contra a COVID-19. Os dados sobre tipo de vacina e doses utilizadas foram coletados. No Brasil, a Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 foi iniciada em 18 de janeiro de 2021, após a autorização em caráter emergencial dos imunizantes. (49,50) Durante o primeiro ano da pandemia (2020) não existiam vacinas disponíveis. (49,50)

Neste estudo, para a análise dos pacientes vacinados foram excluídos os pacientes agrupados na variante OZ com RT-PCR COVID-19 positivo no período de fevereiro de 2020 a fevereiro de 2021, devido a indisponibilidade até janeiro de 2021 e a baixa cobertura vacinal no período de fevereiro de 2021. Para a avaliação da quantidade de doses foi utilizado o ponto de corte de menos de 3 doses *versus* 3 ou mais doses de vacina.

A partir de 23 de janeiro de 2022, O Ministério da Saúde do Brasil considerou o esquema vacinal primário contra a COVID-19 para imunocomprometidos composto por três doses das vacinas COVID-19, com 8 semanas de intervalos entre as doses e intervalo mínimo entre as doses de 4 semanas. O registro das três doses foi realizado como 1ª, 2ª e 3ª doses. A dose de reforço também é recomendada para os imunocomprometidos. (49) Para pacientes onco-hematológicos, as diretrizes da *European Conference of Infections in Leukemia* (ECIL 9) de 2022 e revisada em 2023, recomendam 3 doses de vacinas de RNA mensageiro ou 2 doses de vacina de subunidade proteica. (15,35)

O início da vacinação ocorreu com o uso de vacinas aprovadas sob autorização de uso emergencial, e posteriormente, houve incorporação de novas vacinas para novas cepas circulantes do coronavírus. Atualmente, a CoronaVac (Instituto Butantan) e a Bivalent Comirnaty B.A 1 (Pfizer) utilizadas no Brasil no início da pandemia tiveram sua autorização de uso emergencial expirada. (50,51) Outras vacinas tiveram sua aplicação suspensa ou seus registros cancelados pela indústria produtora no Brasil, a saber, Sputnik V (Rússia – Instituto Gamaleya), Covaxin (Bharat Biotech Limited International), Oxford/Covishield (Fiocruz and Astrazeneca), Vaxzevria (Astrazeneca), Spikevax Bivalente (Adium) e Janssen Vaccine (Janssen-Cilag). (50,51)

As vacinas aprovadas para uso no Brasil e que ainda estão disponíveis hoje são Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 (Pfizer), Covid-19 vaccine (recombinant) (Zalika), Covid-19 vaccine (recombinant) (Fiocruz) e Spikevax (Ávita care) (50–52)

3.6.5 - Óbito por COVID-19

Segundo a OMS, óbito por COVID-19 é definido, para fins de vigilância epidemiológica, como uma morte resultante de uma doença clinicamente compatível, em um caso confirmado de COVID-19 por RT-PCR, a menos que haja uma causa alternativa clara de morte que não possa ser associada à COVID-19. (53)

Para a determinação da causa do óbito - associado ao câncer ou à COVID-19 ou a outras causas - foi observado a avaliação clínica e a relação causal realizada pela equipe médica assistente em prontuário. A proximidade temporal entre a infecção por COVID-19 e o óbito foi considerada, porém não foi fator determinante exclusivo para definição desta associação, visto que há complicações associadas à mortalidade tardia por COVID-19 nesses pacientes. (54,55)

Para fins do estudo, ao avaliar os fatores de risco para óbito por COVID-19, foram excluídos da análise os óbitos associados ao câncer e por outras causas.

3.7 - Contexto histórico e medidas adotadas

No início da pandemia de COVID-19, devido às incertezas a respeito desse novo agente viral e à observação do comportamento grave na população alvo deste estudo, foram adotadas mudanças práticas na rotina hospitalar e ambulatorial do ACCCC. Estas medidas foram implementadas pela Comissão de Controle de Infecções Hospitalares e revisadas periodicamente para garantir a segurança do paciente conforme o surgimento de novas evidências científicas. (56–59)

Durante esse período de isolamento, no andar da Onco-Hematologia, as visitas de familiares a pacientes internados foram suspensas e as trocas de acompanhantes foram reduzidas; realizava-se testagem em pacientes assintomáticos com RT-PCR para COVID-19 antes da admissão hospitalar para transplante de medula óssea e para aqueles pacientes com necessidade de procedimento em Bloco Cirúrgico.

Os pacientes em programação de Transplante de Células Hematopoiéticas eram orientados sobre isolamento social um mês antes da internação. No acompanhamento pré-TCH era mantido contato eletrônico frequente com os pacientes em espera. Caso o paciente em programação do TCH relatasse sintomas respiratórios e teste positivo para COVID-19, o TCH era adiado até obtenção de 2 RT-PCR SARS-CoV-2 com resultado negativo com intervalos entre os exames de 1 semana, totalizando no mínimo 2 semanas de isolamento, e o paciente deveria estar assintomático para seguimento da internação para transplante. Se outros agentes virais fossem identificados, a programação era adiada por 14 dias. Se paciente assintomático com teste positivo, o TCH era postergado por 14 dias até a obtenção de 2 RT-PCR SARS-CoV-2 negativos com intervalos de 1 semana entre eles com o paciente devendo permanecer assintomático durante todo esse tempo; caso contrário, o isolamento e os exames seriam contados do início da apresentação dos sintomas, se estes ocorressem. (59) Nestes casos, para aqueles pacientes que tinham o risco de progressão da doença, se o RT-PCR SARS-CoV-2 permanecesse positivo e o paciente assintomático, liberávamos o TCH considerando eliminação viral prolongada, que podem ocorrer na população de pacientes onco-hematológicos. (35,60–62)

Na rotina da Unidade de TCH, era obrigatório a realização de RT-PCR COVID-19 em todos os pacientes à admissão. Cada paciente permanecia em apartamento individual e poderia ter um acompanhante para o período de internação, este deveria apresentar resultado de teste

negativo recente para entrada e permanência. As visitas de familiares não eram permitidas pela gravidade clínica e imunossupressão destes pacientes.

No Pronto-Atendimento, os pacientes onco-hematológicos atendidos com sintomas respiratórios ou inespecíficos ou com contato com pessoas sabidamente infectadas foram submetidos a teste para COVID-19, além dos exames adequados à queixa principal, para decisão clínica.

Em caso de resultados positivos para COVID-19, os pacientes eram encaminhados a setor específico de isolamento respiratório e de contato para evitar disseminação e surto hospitalar. Havia separação física com unidades de leitos hospitalares e UTI destinada a pacientes infectados. O Pronto-Atendimento também dispunha de setor específico para a triagem e atendimento de casos suspeitos de COVID-19. Houve uma maior tendência a internar os pacientes onco-hematológicos com diagnóstico de COVID-19 para observação em ambiente hospitalar, especialmente no primeiro ano da pandemia.

Triagens clínicas com perguntas sobre sintomas e aferição de sinais vitais eram realizados antes dos atendimentos ambulatoriais: consultas médicas e multidisciplinares, procedimentos e quimioterapias ambulatoriais. Múltiplos fluxogramas institucionais, foram traçados para as especificidades de cada setor, direcionando os pacientes sintomáticos para avaliação com os devidos cuidados de isolamento, para avaliação médica e realização de RT-PCR COVID-19. Nos casos de liberação de quimioterapia ambulatorial, onco-hematologista titular era consultado para avaliar as particularidades de cada paciente. Quando possível, recomendava-se adiar a quimioterapia por 21 dias ou repetir RT-PCR em 14 dias para abreviar o tempo para liberação.

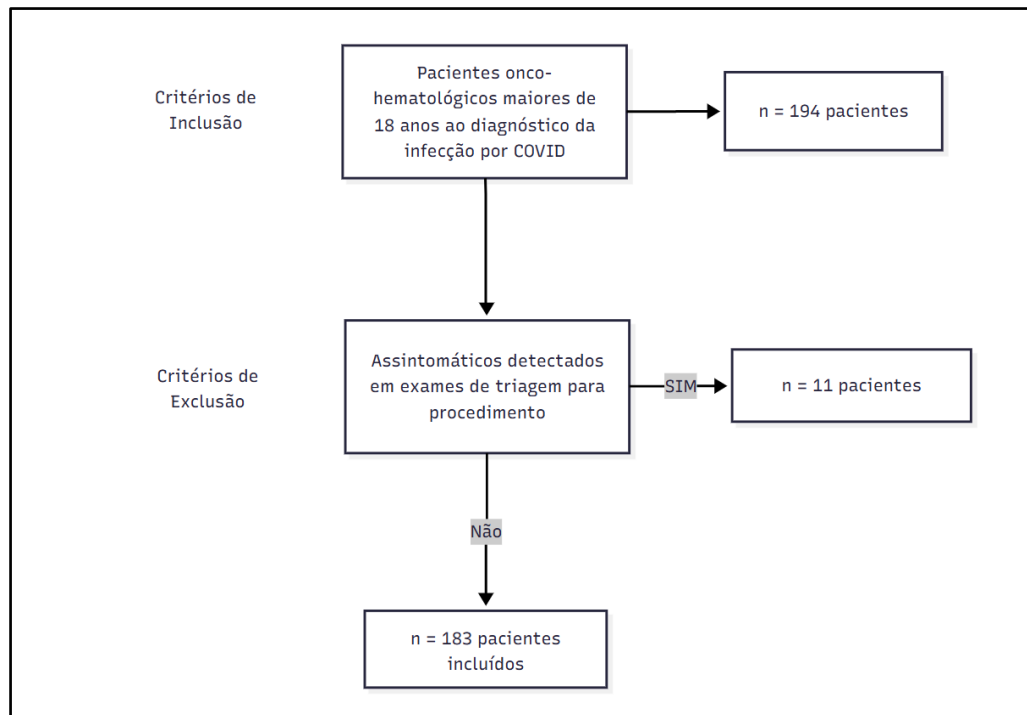
Foram instituídas medidas como: otimização de dispositivos com álcool em gel; uso obrigatório de máscara para circulação de pacientes, visitantes e funcionários; disponibilização de máscara N95 e PPF2 para equipes assistenciais; adoção de medidas para distanciamento físico; redução de trânsito de pessoas com oferta de serviços por agendamento, fortalecimento dos canais eletrônicos e teleatendimento; estratégias de higienização de ambientes e reforço na realização de limpezas terminal em leitos e salas com contato com caso confirmado ou suspeito para COVID-19 .

Os profissionais sintomáticos respiratórios foram orientados a realizar avaliação na Medicina de Trabalho para realização de exames e isolamento. Quando disponibilização de vacinas contra COVID-19, a vacinação do corpo assistencial foi incentivada.

4. RESULTADOS

No período de fevereiro de 2020 a julho de 2023, houve 194 pacientes onco-hematológicos, maiores de 18 anos de idade, com resultado de RT-PCR COVID-19 positivo. Destes, 11 pacientes foram positivos assintomáticos com detecção em contexto de triagem para procedimentos no centro cirúrgico, **Figura 1**. Na análise foram incluídos 183 pacientes. Foi realizada a avaliação das características demográficas e clínicas entre os grupos com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG), bem como fatores de risco significativos para a evolução para a forma grave da doença e para o óbito por COVID-19.

Figura 1. Seleção de pacientes onco-hematológicos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada no ACCCC no período do estudo.



A **Tabela 2** sumariza as características demográficas e clínicas dos pacientes entre os grupos CNG e CG. A mediana de idade ao diagnóstico da infecção foi de 61 anos e 52% dos pacientes eram do sexo masculino. Observou-se que pacientes no grupo de CG apresentaram uma mediana de idade significativamente maior (65 anos *versus* 58 anos; $p=0,002$). Quanto à etnia, a maioria foi composta por 119 (65%) pacientes que se declararam brancos, no entanto a informação não estava disponível ou clara em 39 (22%) dos prontuários. O acesso ao hospital foi através de operadoras de planos e seguros privados de assistência médica à saúde para 160

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG).

Características	Total = 183 n (%)	CNG = 109 n (%)	CG = 74 n (%)	p-valor
Idade em anos, mediana (IIQ)	61 (47-74)	58 (39-70)	65 (57-75)	0,002*
Sexo				
Masculino	96 (52)	55 (50)	41 (55)	0,51
Feminino	87 (48)	54 (50)	33 (45)	
Raça				0,31
Branca	119 (65)	69 (63)	50 (68)	
Não informado	39 (22)	23 (21)	16 (22)	
Amarela	17 (9)	13 (12)	4 (5)	
Preta	8 (4)	4 (4)	4 (5)	
Acesso à assistência de saúde				
Suplementar / Privado	160 (87)	97 (89)	63 (85)	0,44
SUS	23 (13)	12 (11)	11 (15)	
Tabagismo				0,19
Nunca fumaram	142 (78)	88 (80)	54 (72)	
Ex-tabagista	25 (14)	12 (11)	13 (18)	
Tabagista atual	8 (4)	3 (3)	5 (7)	
Não informado	8 (4)	6 (6)	2 (3)	
Comorbidades				
Hipertensão arterial sistêmica	72 (39)	39 (36)	33 (44)	0,23
Diabetes mellitus	37 (20)	18 (17)	19 (26)	0,13
Dislipidemia	37 (20)	23 (21)	14 (19)	0,72
Obesidade	19 (10)	9 (8)	10 (14)	0,25
Doença renal crônica	14 (8)	8 (7)	6 (8)	0,85
Asma	10 (5)	6 (6)	4 (5)	0,98
DPOC	6 (3)	4 (4)	2 (3)	1
Etilismo	7 (4)	4 (4)	3 (4)	1
Doença autoimune	5 (3)	2 (2)	3 (4)	0,40
Diagnóstico				0,44
LNH	80 (44)	48 (44)	32 (43)	
MM	38 (21)	20 (19)	18 (24)	
LH	14 (8)	12 (11)	2 (3)	
LA	16 (8)	8 (7)	8 (11)	
LLC	15 (8)	8 (7)	7 (9)	
NMPC	14 (8)	9 (8)	5 (7)	
SMD	6 (3)	4 (4)	2 (3)	
Status de resposta durante COVID-19				0,09
Resposta parcial (RP)	81 (44)	46 (42)	35 (47)	
Doença em atividade	60 (33)	32 (30)	28 (38)	
Resposta completa (RC)	42 (23)	31 (28)	11 (15)	
TCH	46 (25)	26 (24)	20 (27)	0,63
Autólogo	33 (72)	19 (73)	14 (70)	0,71
Alogênico	13 (28)	7 (27)	6 (30)	
Quimioterapia recente[#]	51 (28)	28 (26)	23 (31)	0,37
COVID-19 até 12 meses do TCH	22 (12)	13 (12)	9 (12)	0,83
Outra infecção viral detectada	7 (4)	1 (1)	6 (8)	0,02*

Continuação Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG).

Características	Total = 183 n (%)	CNG = 109 n (%)	CG = 74 n (%)	p-valor
Admissão hospitalar	125 (68)	51 (47)	74 (100)	0,000*
Devido a COVID-19	100 (80)	45 (88)	55 (74)	
Por outras causas	21 (17)	5 (10)	16 (22)	
Infecção durante internação hospitalar	4 (3)	1 (2)	3 (4)	
Admissão em UTI	45 (25)	0 (0)	45 (61)	0,000*
Desfecho				0,000*
Recuperação sem internação hospitalar	57 (31)	57 (52)	0	
Recuperação após admissão hospitalar	57 (31)	38 (35)	19 (26)	
Recuperação após admissão na UTI	15 (8)	0 (0)	15 (20)	
Óbito	54 (30)	14 (13)	40 (54)	
Causa do óbito				0,000*
Por COVID-19	32 (17)	2 (2)	30 (41)	
Por neoplasia de base	22 (12)	12 (11)	10 (14)	

IIQ: Intervalo Interquartil; DPOC: Doença pulmonar Obstrutiva Crônica; LNH: Linfoma Não Hodgkin; MM: Mieloma Múltiplo; LH: Linfoma de Hodgkin; LA: Leucemia Aguda; LLC: Leucemia Linfocítica Crônica; NMPC: Neoplasia Mieloproliferativa Crônica; SMD: Síndrome Mielodisplásica. TCH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. #: até 3 meses antes da COVID-19.

Em **destaque***: os valores $p < 0,05$

(87%) dos pacientes analisados.

O subtipo de neoplasia onco-hematológica mais comum foi o grupo dos Linfomas não Hodgkin com 80 (44%) pacientes, seguido por Mieloma Múltiplo, 38 (21%). Na ocasião da infecção por coronavírus, 141 (77%) dos pacientes estavam com doença oncológica em atividade ou com resposta parcial ao tratamento e 51 (28%) foram submetidos à quimioterapia nos 3 meses que antecederam a infecção por COVID-19.

Foram submetidos a TCH 46/183 (25%) dos pacientes avaliados, 22/46 (48%) destes apresentaram infecção por COVID-19 nos primeiros 12 meses de após TCH. Dos TCH foram 33/46 (72%) autólogos e 13/46 (28%) alogênicos, sendo 8/13 (62%) com doador aparentado haploidentico e 5/13 (38%) com aparentado idêntico, o condicionamento predominante foi mieloablativo, seguido por intensidade reduzida (RIC). 10/13 (77%) dos pacientes com TCH alogênico apresentavam GVHD, sendo 5/10 (50%) com a apresentação aguda e 5/10 (50%), crônica, dados não expostos na tabela.

Da população estudada, 7/183 (4%) pacientes manifestaram co-infecção viral, dentre estes um com co-infecção simultânea por COVID-19, rinovírus e influenza A; os demais exibiram os subtipos virais identificados como: 3 com rinovírus, 2 com vírus sincicial respiratório (RSV) e 1 coronavírus NL63, **Figura 2a e 2b**. A detecção de outras infecções virais

concomitantes foram significativamente mais frequentes no grupo CG 6/74 (8%) vs. 1/109 (1%), $p=0,02$, conforme observado na **Tabela 2**. A presença de infecção secundária após COVID-19 foi observada em 35 (19%) pacientes, dos quais 28/35 (80%) em CG, distribuídos em 21/35 (60%) bacteriana, 9/35 (26%) fúngica e 5/35 (14%) viral, **Figura 2c**.

Sobre os agentes etiológicos das infecções secundárias, as infecções bacterianas foram causadas por: 11/21 (52%) bactérias gram-negativas, sendo: 5 por *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Klebsiella oxytoca*, 1 *Escherichia coli*, 1 *Proteus mirabilis*, 1 *Acinetobacter baumannii* e 1 *Stenotrophomonas maltophilia*; e 10/21 (48%) gram positivas, sendo: 5 *Staphylococcus epidermidis*, 3 *Staphylococcus hominis*, 1 *Staphylococcus haemolyticus* e 1 *Streptococcus viridans*. As infecções fúngicas foram por: 5 *Aspergillus* spp., 2 *Candida* spp., 1 *Pneumocystis jiroveci* e 1 *Criptococcus neoformans*. As infecções virais atribuídas a: 2 CMV, 1 vírus herpes simples, 1 vírus varicela-zoster e 1 metapneumovírus.

Figura 2. Descrição das co-infecções em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

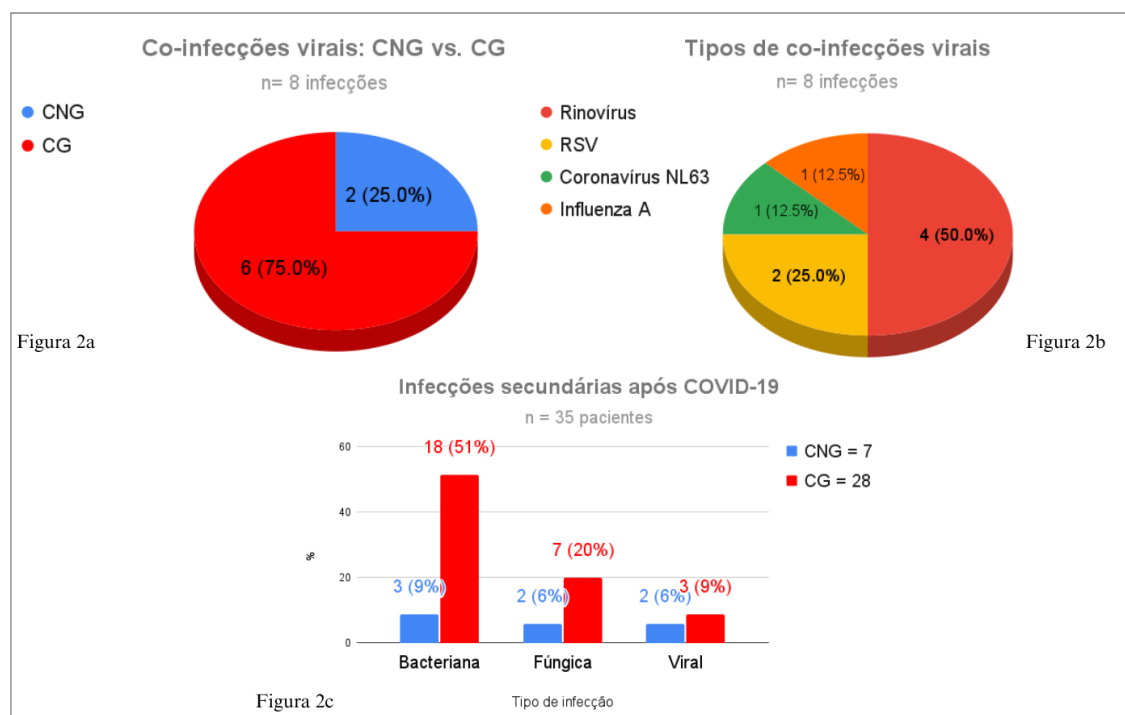


Figura 2a - Co-infecções virais no diagnóstico da COVID-19 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG), n = 8 infecções. Figura 2b - Co-infecções virais no diagnóstico da COVID-19 por agente viral detectado, n = 8 infecções. Figura 2c - Infecções secundárias após COVID-19 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG) e por tipo de infecção: bacteriana, fúngica e viral, n = 35 pacientes.

A admissão hospitalar foi indicada para 125/183 (68%) dos pacientes e destes, 45/183 (25%) foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A internação hospitalar foi universal no grupo CG 74/74 (100%) vs. 51/109 (47%) no grupo CNG, $p=0,000$, e a entrada na UTI ocorreu em 45/74 (61%) dos pacientes com CG, enquanto não houve admissão em UTI no grupo CNG, $p=0,000$. O desfecho da recuperação sem internação hospitalar foi exclusivo do grupo CNG 57 (52%). Houve 54/183 (30%) óbitos, sendo 32/183 (17%) das mortes atribuídas à infecção por COVID-19, **Tabela 2**.

Tabela 3 - Descrição dos sinais e sintomas e do aspecto tomográfico, à admissão, dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG).

Características	Total = 183 n (%)	CNG = 109 n (%)	CG = 74 n (%)	p-valor
Sintomas				
Tosse	125 (68)	75 (69)	50 (68)	0,86
Febre	77 (42)	41 (38)	36 (49)	0,14
Rinorreia	65 (36)	44 (40)	21 (28)	0,10
Dispneia	61 (33)	21 (19)	40 (54)	0,000*
Dor de garganta	38 (21)	26 (24)	12 (16)	0,21
Congestão nasal ou conjuntival	28 (15)	20 (18)	8 (11)	0,16
Disgeusia e anosmia	25 (14)	10 (9)	15 (20)	0,03*
Expectoração	22 (12)	9 (8)	13 (18)	0,06
Dificuldade de deglutição	9 (5)	7 (6)	2 (3)	0,25
Sintomas cardiológicos	7 (4)	1 (1)	6 (8)	0,02*
Rash cutâneo	1 (1)	0	1 (1)	0,40
Cianose	0	0	0	
Outros sintomas				
Mialgia	41 (22)	30 (28)	11 (15)	!
Astenia	39 (21)	20 (18)	19 (26)	!
Cefaleia	25 (13)	19 (17)	6 (8)	!
Diarreia	13 (7)	7 (6)	6 (8)	!
Envolvimento sistêmico	44 (24)	4 (4)	40 (54)	
Lesão Renal com hemodiálise	9 (5)	0	9 (12)	0,000*
Lesão Renal sem hemodiálise	6 (3)	0	6 (8)	0,004*
Alteração neurológica	6 (3)	1 (1)	5 (7)	0,04*
Tromboembolismo pulmonar	4 (2)	1 (1)	3 (4)	0,31
Lesões cutâneas	2 (1)	0	2 (3)	0,16
Outras trombozes	1 (0,5)	0	1 (1)	0,40
Outros	22 (12)	2 (2)	20 (27)	0,000*
TC de tórax	140 (76)	68 (62)	72 (97)	0,000*
Opacidades em vidro fosco	97 (53)	37 (54)	60 (83)	0,000*
Padrão nodular difuso	34 (18)	19 (28)	15 (21)	0,63
Sem alterações	19 (10)	15 (22)	4 (6)	0,07
Outros	16 (9)	10 (15)	6 (8)	0,80
Derrame pleural	12 (7)	4 (6)	8 (11)	0,55
Padrão nodular focal	9 (5)	6 (9)	3 (4)	0,66
Consolidação	6 (3)	3 (4)	3 (4)	0,69

!: Variáveis avaliadas inicialmente em registro textual. Em **destaque***: os valores $p < 0,05$.

Os principais sinais e sintomas à admissão que ressaltaram a diferença de gravidade dos grupos foram a dispneia [CG 40/74 (54%) vs. CNG 21/109 (19%), $p=0,001$], disgeusia/anosmia [CG 15/74 (20%) vs. CNG 10/109 (9%), $p=0,03$] e manifestações cardiológicas [CG 6/74 (8%) vs. CNG 10/109 (1%), $p=0,02$]. Alguns sintomas foram descritos textualmente com recorrência e assim acrescentados à análise em segundo momento. O envolvimento renal e neurológico também foi distinto entre os grupos CG e CNG: lesão renal sem hemodiálise [CG 6/74 (8%) vs. CNG 0 (0%), $p=0,004$], hemodiálise [CG 9/74 (12%) vs. CNG 0 (0%), $p=0,000$] e alteração neurológica [CG 5/74 (7%) vs. CNG 1/109 (1%), $p=0,04$]. Nos CG, dos 72 (97%) pacientes que realizaram TC de tórax, as opacidades em vidro fosco foram a alteração radiológica mais comum [CG 60/74 (83%) vs. CNG 37/109 (54%), $p=0,000$], **Tabela 3**.

As análises de regressão logística simples e múltipla identificaram diversos fatores associados à evolução para CG, **Tabela 4**, e ao óbito, **Tabela 5**.

Na regressão simples, a idade maior ou igual a 65 anos (OR 2,91; IC 95% 1,00-3,41; $p=0,05$), status de doença ativa (OR 2,28; IC 95% 1,60-4,89; $p=0,03$), variante da COVID-19 ($p=0,001$), a vacinação para COVID-19 com menos de 3 doses (OR 2,37; IC 95% 1,00-5,65; $p=0,05$), contagem de linfócitos $\leq 200/\text{mm}^3$ (OR 0,47; IC 95% 0,23-0,97; $p=0,04$), contagem de plaquetas $\leq 50 \text{ mil}/\mu\text{L}$ (OR 3,89; IC 95% 1,34-11,35; $p=0,01$), dosagem de Imunoglobulina G (IgG) $\leq 400 \text{ mg/dL}$ (OR 3,72; IC 95% 1,52-9,12; $p=0,004$), quantificação de CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ (OR 4,70; IC 95% 2,06-10,73, $p=0,000$) e CD8 $\leq 300/\text{mm}^3$ (OR 4,60; IC 95% 1,79-11,81, $p=0,002$) foram fatores associados a CG. Já na regressão múltipla, a vacinação para COVID-19 com menos de 3 doses (OR 3,85; IC 95% 1,03-14,34; $p=0,04$) destacou-se como um fator de risco para CG. O Clearance de creatinina (OR 2,96; IC 95% 0,92-9,55; $p=0,07$) ressaltou como tendência de fator de risco para CG, **Tabela 4**.

Para o óbito por COVID-19, **Tabela 5**, a regressão simples mostrou que a idade maior ou igual a 65 anos (OR 2,47; IC 95% 1,12-5,45; $p=0,03$), o tabagismo (OR: 2,83; IC 95% 1,18-6,81; $p=0,02$), corticoterapia recente (OR 4,90; IC 95% 1,80-13,32; $p=0,002$), vacinação com menos de 3 doses (OR 5,10; IC 95% 1,60-16,26; $p=0,006$), plaquetopenia $\leq 50 \text{ mil}/\mu\text{L}$ (OR 7,46; IC 95% 2,44-22,80; $p=0,000$) e quantificação de CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ (OR 5,54; IC 95% 1,91-16,11, $p=0,02$) foram associados a um maior risco para óbito por COVID-19.

Tabela 4. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de COVID-19 grave, nos 183 pacientes onco-hematológicos no período de março de 2020 a julho de 2023. Regressão Logística.

Variáveis	Simple OR (IC 95%)	p-valor	Múltipla OR (IC 95%)	p-valor
Idade ≥ 65 anos	2,91 (1,00 - 3,41)	0,05	1,09 (0,26 - 4,48)	0,91
Sexo				
Masculino	1			
Feminino	1,22 (0,67 - 2,21)	0,51		
Acesso à assistência de saúde				
SUS	1			
Suplementar	1,41 (0,59 - 3,39)	0,44		
Raça		0,31		
Branca	1			
Preta	1,38 (0,33 - 5,78)	0,66		
Amarela	0,43 (0,13 - 1,38)	0,15		
Tabagismo	1,96 (0,91 - 4,20)	0,09	1,45 (0,20 - 10,61)	0,72
Comorbidades				
HAS	1,45 (0,79 - 2,64)	0,23		
DM	1,75 (0,85 - 3,61)	0,13	2,32 (0,51 - 10,49)	0,27
Dislipidemia	0,87 (0,42 - 1,83)	0,72		
Obesidade	1,74 (0,67 - 4,51)	0,26		
DRC	1,11 (0,37 - 3,35)	0,85		
Asma	0,98 (0,27 - 3,60)	0,98		
DPOC	0,73 (0,13 - 4,09)	0,72		
Etilismo	1,11 (0,24 - 5,11)	0,89		
Doença auto-imune	2,26 (0,37 - 13,87)	0,38		
IMC < 30 Kg/m ²	1			
> 30 Kg/m ²	0,91 (0,45 - 1,81)	0,78		
Diagnóstico		0,52		
LA	1			
NMPC	0,56 (0,13 - 2,41)	0,43		
SMD	0,50 (0,07 - 3,55)	0,49		
LNH	0,67 (0,23 - 1,96)	0,46		
MM	0,90 (0,28 - 2,90)	0,86		
LH	0,17 (0,03 - 1,00)	0,05		
LLC	0,88 (0,21 - 3,59)	0,85		
Status de resposta: RC	1			
RP/PD	2,28 (1,60 - 4,89)	0,03*	2,01 (0,29 - 14,12)	0,48
TCH	1,18 (0,60 - 2,33)	0,63		
Corticoterapia	2,01 (0,88 - 4,59)	0,10	0,65 (0,14 - 3,02)	0,58
Coinfecção respiratória prévia a COVID-19 [#]	2,98 (0,93 - 9,59)	0,07	2,24 (0,30 - 16,72)	0,43
Coinfecção respiratória após COVID-19	2,16 (0,38 - 12,32)	0,39		
Tipo de co-infecção respiratória após		0,52		
Bacteriana	1			
Fúngica	0,66 (0,09 - 4,84)	0,68		
Viral	0,28 (0,03 - 2,47)	0,25		

Continuação Tabela 4. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de COVID-19 grave, nos 183 pacientes onco-hematológicos no período de março de 2020 a julho de 2023. Regressão Logística.

Variáveis	Simple OR (IC 95%)	p-valor	Múltipla OR (IC 95%)	p-valor
Variante COVID-19		0,001*		
OZ	3,03 (1,57 - 5,82)	0,001*		
AGD	3,66 (1,25 - 10,67)	0,02*	2,75 (0,61 - 12,32)	0,19
Ômicron	1			
Vacinação para COVID-19	0,44 (0,15 - 1,29)	0,13		
≥ 3 doses	1			
< 3 doses	2,37 (1,00 - 5,65)	0,05	3,85 (1,03 - 14,34)	0,04*
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	2,92 (0,55 - 15,53)	0,21		
Linfócitos ≤ 200/mm ³	0,47 (0,23 - 0,97)	0,04*	2,54 (0,42 - 15,16)	0,31
Plaquetas ≤ 50 mil/μL	3,89 (1,34 - 11,35)	0,01*	0,89 (0,10 - 8,07)	0,92
ClCr ≤ 60 mL/min	0,63 (0,35 - 1,15)	0,13	2,96 (0,92 - 9,55)	0,07
DHL ≥ 300 mg/dL	1,37 (0,44 - 4,32)	0,59		
IgG ≤ 400 mg/dL	3,72 (1,52 - 9,12)	0,004*		
CD4 ≤ 200/mm ³	4,70 (2,06 - 10,73)	0,000*		
CD8 ≤ 300/mm ³	4,60 (1,79 - 11,81)	0,002*		

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DRC: Doença Renal Crônica; IMC: Índice de massa corporal; RP: Resposta parcial, PD: Progressão de doença, RC: Resposta completa; LA: Leucemia Aguda; NMPC: Neoplasia Mieloproliferativa Crônica; SMD: Síndrome Mielodisplásica; LNH: Linfoma Não Hodgkin; MM: Mieloma Múltiplo; LH: Linfoma de Hodgkin; LLC: Leucemia Linfocítica Crônica; TCH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas. OZ: Original + Zeta, AGD: Alpha + Gamma + Delta; ClCr: Clearance de creatinina por Cockcroft & Gault; DHL: Desidrogenase lática. !: nos últimos 30 dias antes da infecção por COVID-19; #: até 2 semanas antes da infecção por COVID-19. Em **destaque** os valores p<0,2; *: os valores p <0,05.

Na regressão múltipla para óbito por COVID-19, a vacinação com menos de 3 doses (OR 9,90; IC 95% 2,05-47,90; p=0,004) permaneceu como fator de risco, **Tabela 5**. Nesta análise, as variáveis sobre diagnósticos e coinfeções não foram incluídas devido ao menor número de casos em relação a amostra do estudo, o que levaria uma redução considerável dos casos que seriam incluídos na análise múltipla.

Tabela 5. Análise simples e múltipla dos fatores de risco associados ao óbito por COVID-19, nos 183 pacientes onco-hematológicos no período de março de 2020 a julho de 2023. Regressão Logística

Variáveis	Simple OR (IC 95%)	p-valor	Múltipla OR (IC 95%)	p-valor
Idade > 65 anos	2,47 (1,12 - 5,45)	0,03*	3,32 (0,56 - 19,68)	0,19
Sexo				
Masculino	1			
Feminino	1,77 (0,79 - 3,96)	0,17	1,73 (0,13 - 22,92)	0,68
Acesso à assistência de saúde				
Suplementar	1			
SUS	1,01 (0,31 - 3,25)	0,99		
Raça		0,39		
Branca	1			
Preta	0,64 (0,07 - 5,71)	0,69		
Amarela	0,25 (0,03 - 1,97)	0,19		
Tabagismo	2,83 (1,18 - 6,81)	0,02*	4,45 (0,42 - 47,12)	0,22

Tabela 5. Análise simples e múltipla dos fatores de risco associados ao óbito por COVID-19, nos 183 pacientes onco-hematológicos no período de março de 2020 a julho de 2023. Regressão Logística

Variáveis	Simple OR (IC 95%)	p-valor	Múltipla OR (IC 95%)	p-valor
Comorbidades				
HAS	1,70 (0,78 - 3,73)	0,18	2,86 (0,27 - 29,85)	0,38
DM2	1,46 (0,58 - 3,64)	0,42		
Dislipidemia	0,80 (0,30 - 2,12)	0,65		
Obesidade	1,81 (0,59 - 5,56)	0,30		
DRC	2,80 (0,85 - 9,23)	0,09	0,68 (0,01 - 34,55)	0,85
Asma	0	1,00		
DPOC	2,08 (0,36 - 11,91)	0,41		
Etilismo	1,01 (0,11 - 9,34)	0,99		
Doença auto-imune	0	1,00		
IMC < 30 Kg/m ²	1			
> 30 Kg/m ²	0,92 (0,36 - 2,35)	0,87		
Diagnóstico		0,05		
LA	1			
NMPC	0,10 (0,01 - 0,95)	0,04*		
SMD	1,29 (0,20 - 8,43)	0,79		
LNH	0,49 (0,16 - 1,47)	0,20		
MM	1,04 (0,32 - 3,38)	0,95		
LH	0,10 (0,01 - 0,95)	0,04*		
LLC	0,32 (0,06 - 1,60)	0,17		
Status de resposta (RP/PD vs RC)	2,17 (0,78 - 6,07)	0,14	3,33 (0,23 - 49,15)	0,38
TCH	1,89 (0,81 - 4,38)	0,14	0,35 (0,02 - 6,12)	0,47
Corticoterapia ¹	4,90 (1,80 - 13,32)	0,002*	4,27 (0,45 - 40,28)	0,21
Coinfecção respiratória prévia a COVID-19 [#]	3,54 (1,03 - 12,18)	0,05	0,36 (0,00 - 63,81)	0,70
Tipo de co-infecção respiratória pré COVID-19		0,37		
Bacteriana	1			
Fúngica	0	1,00		
Viral	0,10 (0,00 - 2,50)	0,16		
Coinfecção respiratória após COVID-19	3,61 (0,57 - 22,90)	0,17		
Tipo de co-infecção respiratória após		0,17		
Bacteriana	1			
Fúngica	1,50 (0,23 - 9,80)	0,67		
Viral	0,13 (0,01 - 1,38)	0,09		
Variante COVID-19		0,41		
OZ	1,74 (0,76 - 3,98)	0,19		
AGD	1,23 (0,30 - 4,98)	0,70	0,31 (0,03 - 3,30)	0,33
Ômicron	1			
Vacinação para COVID-19	0,41 (0,11 - 1,52)	0,18		
≥ 3 doses	1			
< 3 doses	5,10 (1,60 - 16,26)	0,006*	9,90 (2,05 - 47,90)	0,004*
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	5,44 (0,87 - 34,25)	0,07	0,07 (0,001 - 4,51)	0,21
Linfócitos ≤ 200/mm ³	0,90 (0,37 - 2,18)	0,81		
Plaquetas ≤ 50 mil/μL	7,46 (2,44 - 22,80)	0,000*	6,34 (0,18 - 224,55)	0,31
ClCr ≤ 60 mL/min	0,90 (0,41 - 1,95)	0,78		
DHL ≥ 300 mg/dL	1,30 (0,28 - 6,14)	0,74		
IgG ≤ 400 mg/dL	1,88 (0,68 - 5,22)	0,23		
CD4 ≤ 200/mm ³	5,54 (1,91 - 16,11)	0,002*		
CD8 ≤ 300/mm ³	1,78 (0,53 - 5,96)	0,35		
Número de dias de oxigenoterapia	0,95 (0,87 - 1,04)	0,28		

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DRC: Doença Renal Crônica; IMC: Índice de massa corporal; RP: Resposta parcial, PD: Progressão de doença, RC: Resposta completa; LA: Leucemia Aguda; NMPC: Neoplasia Mieloproliferativa Crônica; SMD: Síndrome Mielodisplásica; LNH: Linfoma Não Hodgkin; MM: Mieloma Múltiplo; LH: Linfoma de Hodgkin; LLC: Leucemia Linfocítica Crônica; TCH: Transplante de Células Tronco Hematopoieticas. OZ: Original + Zeta, AGD: Alpha + Gamma + Delta; ClCr: Clearance de creatinina por

Cockcroft & Gault; DHL: Desidrogenase láctica. !: nos últimos 30 dias antes da infecção por COVID-19; #: até 2 semanas antes da infecção por COVID-19. Em **destaque** os valores $p < 0,2$; *: os valores $p < 0,05$

Na análise dos desfechos clínicos segundo variante COVID-19 e status vacinal, **Tabela 6**, observou-se que, no grupo OZ no período pré-vacinal, 57/72 (79%) destes necessitaram de hospitalização, 30/72 (42%) de UTI e 19/72 (26%) de ventilação mecânica invasiva (VMI), com 25/72 (35%) óbitos, sendo 16/25 (64%) atribuída à COVID-19. Entre os infectados por AGD, a taxa de hospitalização foi elevada, especialmente nos vacinados (Vx) 10/12 (83%), embora com menor tempo de internação (mediana: 5 dias, IIQ: 3–19) em comparação aos não vacinados (NVx) (19 dias, IIQ: 5–39). A mortalidade variou entre Vx 3/12 (25%) e NVx 1/5 (20%). Nos pacientes com Ômicron e suas subvariantes, a hospitalização ocorreu em 49/81 (61%) dos Vx (mediana: 7 dias, IIQ: 4–16) e 4/8 (50%) dos NVx (14 dias, IIQ: 4–41). A necessidade de UTI foi de 7/81 (9%) nos Vx *versus* 3/8 (38%) nos NVx, enquanto o uso de VMI ocorreu em 2/81 (3%) e 3/8 (38%), respectivamente. A mortalidade foi de 22/81 (27%) nos Vx e 3/8 (38%) nos NVx, com óbito por COVID-19 em 10/22 (45%) e 2/3 (67%). Na comparação dos desfechos entre OZ *vs.* Ômicron Vx observa-se significância estatística em AIH ($p=0,01$), DIH ($p=0,02$) e admissão em UTI ($p=0,000$). Observa-se também AUTI ($p=0,01$) entre AGD Vx *vs.* Ômicron Vx. As demais comparações não apresentaram significância estatística.

Tabela 6. Desfechos da COVID-19 segundo status vacinal e tipo de variantes do SARS-CoV-2

Variáveis	OZ = 72	AGD = 17		Ômicron = 89	
	Pré-Vx. = 72	NVx = 5	Vx. = 12	NVx = 8	Vx. = 81
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AIH	57 (79%)	3 (60%)	10 (83%)	4 (50%)	49 (61%) [!]
DIH, mediana (IIQ)	11 (6-24)	19 (5-39)	5 (3-19)	14 (4-41)	7 (4-16) ^{\$}
AUTI	30 (42%)	1 (20%)	4 (33%)	3 (38%)	7 (9%) ^{%,&}
VMI	19 (26%)	1 (20%)	3 (25%)	3 (38%)	2 (3%)
Óbito	25 (35%)	1 (20%)	3 (25%)	3 (38%)	22 (27%)

OZ: Original + Zeta, AGD: Alpha + Gamma + Delta; Omicron: Omicron e subvariantes. Vx.: vacinados, NVx: não-vacinados; Pré-Vx: prévio a disponibilidade de vacinação. AIH: Admissão de Internação Hospitalar, DIH: Dias de internação hospitalar, AUTI: admissão em UTI, VMI: necessidade de VMI.

[!] p -valor 0,01 (OZ *vs.* Ômicron Vx);

^{\$} p -valor 0,02 (OZ *vs.* Ômicron Vx);

[%] p -valor 0,000 (OZ *vs.* Ômicron Vx);

[&] p -valor 0,01 (AGD Vx *vs.* Ômicron Vx)

A **Figura 3** é referente às curvas de sobrevida em 100 dias. A **Figura 3a** mostra a sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier e a **Figura 3b** ilustra a sobrevida de acordo com

as variantes circulantes: OZ, AGD e Ômicron. Na regressão de Cox, demonstra que os pacientes acometidos com a variante OZ tiveram uma chance de sobrevida menor quando comparada a Ômicron (HR 3,71; IC 95% 1,73-7,96; $p=0,001$). As **Figura 3c** e **Figura 3d** exibem a análise da sobrevida estratificada de acordo com as doses de vacinas tomadas (menos que 3 vs. 3 ou mais) por período de variante AGD e Ômicron, respectivamente, realizada através da regressão de Cox.

Figura 3. Sobrevida global e por variantes de SARS-CoV-2 em 100 dias.

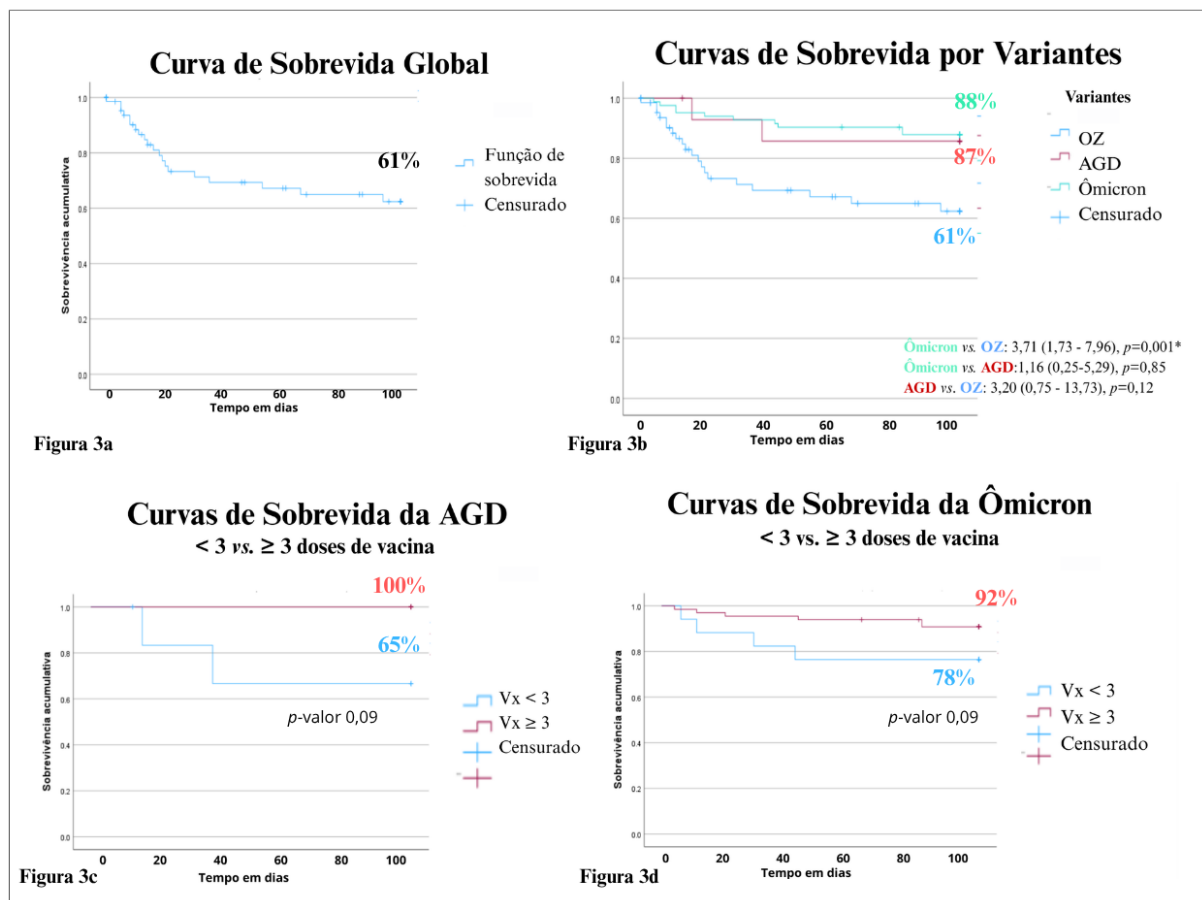


Figura 3a - Sobrevida global em 100 dias, por Kaplan-Meier. Figura 3b - Sobrevida de acordo com variantes de SARS-CoV-2, por Kaplan-Meier e Regressão de Cox. Figura 3c - Sobrevida de acordo com dose de vacinas em Variante AGD, por Regressão de Cox. Figura 3d - Sobrevida de acordo com dose de vacinas em Variante Ômicron, por Regressão de Cox. OZ: Original + Zeta, AGD: Alpha + Gamma + Delta; Omicron: Omicron e subvariantes. V_x : vacinados, NV_x : não-vacinados; Pré- V_x : prévio a disponibilidade de vacinação.

5. DISCUSSÃO

Este estudo de coorte epidemiológica contribui para preencher a escassez de dados sobre o comportamento da COVID-19 em pacientes onco-hematológicos do Brasil, utilizando a experiência de um centro de referência em oncologia nacional, durante o período da pandemia por SARS-CoV-2. Foram selecionados 183 pacientes sintomáticos, incluindo receptores de transplante de células hematopoiéticas (TCH), para os quais foram avaliadas as características clínicas, laboratoriais e vacinais. Considerando o contexto de doenças raras na prática onco-hematológica e caráter unicêntrico deste estudo, a amostra é uma das maiores coortes brasileiras nessa população.

Os resultados deste estudo corroboram e expandem o entendimento sobre a vulnerabilidade dos pacientes onco-hematológicos à COVID-19, um grupo já reconhecidamente de alto risco para infecções graves devido à imunodeficiência intrínseca de suas malignidades e aos efeitos imunossupressores das terapias. (5–7,9–18,26,33,63) A mediana de idade de 65 anos no grupo de CG é consistente com a literatura, que aponta a idade avançada como um fator de risco proeminente para desfechos adversos em pacientes com câncer e COVID-19. (4,6,7,12)

Devido a quantidade de dados ausentes sobre raça, a variável não foi incluída nas análises múltiplas para CG e óbitos por COVID-19. O predomínio do acesso ao hospital através de operadoras de plano e seguros privados de assistência médica à saúde é compatível com a atuação do ACCCC e não impactou em diferença de gravidade e desfecho na COVID-19, embora outros fatores socioeconômicos não estudados pudessem estar implicados.

A COVID-19 foi mais frequente nas doenças linfoproliferativas: LNH, MM, LH e LLC, semelhante aos achados da literatura. (6,7,17,30,64–66) García-Suárez *et al.*, 2020, com base no registro HEMATO-MADRID COVID-19, observou que dos 697 pacientes avaliados, 479 (69%) tinham uma neoplasia de origem linfoide, incluindo: 187 (27%) com LNH e 137 (20%) com MM; e 218 (31%) tinham de origem mieloide, incluindo: 78 (11%) com SMD, 61 (9%) com LMA e 63 (9%) com neoplasias mieloproliferativas negativas para o cromossomo Filadélfia (Ph-).(17) García-Suárez *et al.*, 2020, também encontrou taxas de mortalidade relativamente mais baixas em pacientes com neoplasias mieloproliferativas Ph- (19%) e LMC (13%) (17), estes últimos comparáveis ao grupo NMPC deste estudo.

O predomínio das neoplasias linfoproliferativas pode ser explicado pela imunossupressão da doença em atividade e pela terapêutica, que tem como base a depleção de

linfócitos B. (6,7,12,36,65–71) O uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, como Rituximab e Obinutuzumab, amplamente empregado no tratamento das doenças linfoproliferativas (LNH e LLC) e anti-CD38, como o Daratumumab, utilizado nas doenças plasmocitárias (MM) estão implicados no risco de infecção por SARS-CoV-2 persistente e recidivante, complicações como insuficiência respiratória e óbito, além de prejuízo na soroconversão às vacinas. (33,36,67–71)

O status da doença oncológica em atividade, (6,7,12,65,66) quimioterapia convencional recente, (6,7,65,66) uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 (36,67–70) e TMO há menos de 1 ano (16,71–73) foram fatores implicados em maior risco de gravidade e óbito por COVID-19, especialmente no início da pandemia. O uso de terapias anti-CD20 impacta negativamente a formação de anticorpos IgG e parece estar associada à eliminação tardia do vírus em testes baseados em RT-PCR. (67,68) Em nossa casuística, os dados sobre terapia da doença de base não foram coletados devido a heterogeneidade da amostra quanto aos subtipos onco-hematológicos.

A presença de outras infecções virais detectadas concomitantemente à COVID-19 no grupo CG (8%) sugere que a co-infecção pode agravar o quadro clínico, um desafio já conhecido em pacientes imunocomprometidos. (60,74) As infecções secundárias após COVID-19, reforça a fragilidade imunológica desses pacientes e a suscetibilidade às complicações por infecções oportunistas, além disso repercute na mortalidade em pacientes hospitalizados. No estudo italiano de Petrucci *et al* (74) com 217 pacientes onco-hematológicos, observou-se que as infecções secundárias ocorreram em 44,2% dos pacientes, sendo as mais frequentes as infecções de corrente sanguínea (42,7%) e infecções respiratórias (30,5%); entre estas últimas, a aspergilose pulmonar associada à COVID-19 foi observada em 41,4% dos casos. Reativações virais, predominantemente CMV, ocorreram em 9,2% dos pacientes. Em nosso estudo, foram observadas infecções secundárias em 19% dos pacientes, sendo 60% de origem bacteriana, 26% fúngicas e 14% virais. No estudo italiano, a taxa de mortalidade geral foi estimada em 29%, com maior mortalidade observada nos pacientes com infecções secundárias (47,4% vs. 14,7%, $p < 0,01$). (74)

A alta taxa de admissão hospitalar e em UTI de 68% e 25%, respectivamente, reflete a gravidade da doença nessa população, alinhando-se com estudos que relataram taxas de hospitalização entre 56,4% e 73,8% e admissões em terapia intensiva entre 9,8% e 24,1% em pacientes onco-hematológicos. (6,9,12–14) Em todo período de pandemia, a mortalidade associada à COVID-19 foi de 30% e a mortalidade atribuída diretamente a COVID-19 foi de 17%, esses resultados são consistente com metanálises que reportam taxas de mortalidade entre

15% e 50% (6,9,12–14,66,73,75). A meta-análise de Vijenthira *et al.* (14) representou um dos primeiros e mais abrangentes esforços para consolidar os desfechos da COVID-19 em pacientes onco-hematológicos. A pesquisa incluiu 3.377 pacientes de 39 estudos e estabeleceu uma taxa de mortalidade associada a COVID-19 de 34% (IC 95%, 28-39) para pacientes adultos durante o início da pandemia. É notável que a maioria dos estudos incluídos focava em pacientes hospitalizados, o que pode ter influenciado a estimativa, pois ao considerar apenas os pacientes predominantemente hospitalizados, a taxa de mortalidade subiu para 39% (IC 95%, 34-44). (14) Martinez Lopes *et al.* (73) com base no registro HEMATO-MADRID COVID-19 observou no período de fevereiro de 2020 a outubro de 2022 que houve diminuição do período pré-Ômicron para o período Ômicron da taxa de hospitalização [963/1279 (75,3%) vs. 191/535 (35,7%)], taxa de admissão em UTI [289/963 (30,0%) vs. 28/191 (14,7%)] e taxa de mortalidade geral [409/1281 (31,9%) vs. 53/536 (9,9%)] e taxa de mortalidade em pacientes hospitalizados [398/963 (9,9%) vs. 42/191 (22,0%)]. (73)

No começo da pandemia, a anosmia e disgeusia foram sintomas bem relatados na fase aguda da COVID-19. Com o surgimento de novas variantes, incluindo as subvariantes da Ômicron, as apresentações clínicas e a gravidade da doença mudaram, incluindo a diminuição da incidência de disfunção olfativa e gustativa. (76,77) Neste estudo, a presença de disgeusia/anosmia entre os sintomas de gravidade marcadamente presentes na CG como dispneia (78) e manifestações cardíológicas, pode refletir a gravidade das fases iniciais da pandemia da COVID-19 nesta população.

A análise desta coorte demonstrou que a idade avançada; a atividade da doença de base; alterações laboratoriais, como plaquetopenia e redução do clearance de creatinina; e a realização de menos de 3 doses de vacinas foram determinantes para a evolução desfavorável da COVID-19 em pacientes onco-hematológicos. Indivíduos com doença ativa apresentaram risco significativamente maior de desenvolver CG, reforçando o impacto da imunossupressão inerente à progressão tumoral e aos tratamentos sobre a vulnerabilidade desses pacientes. Esses resultados estão em consonância com a literatura, que identifica a atividade oncológica como fator preponderante para gravidade e mortalidade associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. (6,7,12,65,66)

A disfunção renal, evidenciada através da redução do ClCr, reflete tanto a gravidade decorrente das comorbidades renais, como a DRC; quanto a injúria renal aguda, observada em patologias graves e em cenários de piora clínica. (79) Este achado esteve presente na análise simples e manteve tendência na análise multivariada como fator de risco para CG.

A idade avançada, tabagismo, corticoterapia nos últimos 30 dias antes da COVID-19, plaquetopenia e vacinação com menos de 3 doses foram fatores de risco para óbito por COVID-19 em pacientes com neoplasias hematológicas. O tabagismo e a corticoterapia emergiram como fatores de risco significativo para o óbito na análise simples, mas não se confirmaram na análise múltipla, o que pode ser atribuído ao número reduzido de casos. Sabemos que o tabagismo impacta na saúde pulmonar e na resposta imune, tornando os indivíduos mais suscetíveis a infecções respiratórias graves. (12)

Os pacientes submetidos ao TCH apresentam evolução clínica mais desfavorável, sobretudo nos TCH alogênico e nos primeiros 12 meses após o procedimento, devido ao intenso grau de imunossupressão nesse período. (71) Diferentemente de relatos prévios, nesse estudo, o TCH não apresentou impacto significativo, possivelmente pelo número reduzido de casos recentes de TCH (<12 meses) e predomínio de TCH autólogo nesta coorte. Estudos prévios já haviam demonstrado mortalidade elevada nesse grupo, especialmente entre receptores de TCH alogênico, em razão tanto da imunidade comprometida quanto da maior incidência de GVHD e infecções oportunistas associadas. (5,16,18,19)

As análises de regressão simples e multivariável destacam a realização de menos de 3 doses de vacina como fator de risco para para CG e óbito por COVID-19. Isso reforça a importância da vacinação contra a COVID-19. O esquema vacinal incompleto, ou seja com menos de 3 doses, foi significativamente associado a um maior risco de CG e óbito. Este achado é consistente com a vasta literatura que demonstra a eficácia das vacinas na redução da severidade da doença e da mortalidade, mesmo em pacientes imunocomprometidos. (12,21,31–33,60,80–82) Embora pacientes onco-hematológicos apresentem frequentemente respostas imunes atenuadas às vacinas, especialmente a resposta humoral, a imunidade mediada por células T geralmente é mais robusta, conferindo proteção contra a doença grave. (12,21,60,82) A necessidade de múltiplas doses de vacina para otimizar a resposta imune é evidenciada pelo dado de que ter recebido menos de 3 doses de vacina foi associado a um maior risco de CG e óbito, corroborando as recomendações de doses de reforço para essa população. (12,21,31,33,60,81)

Várias recomendações de imunização contra a COVID-19 para pacientes com neoplasias hematológicas foram fornecidas pelas sociedades científicas especializadas e têm sido continuamente atualizadas de acordo com as variantes de preocupação da SARS-CoV-2 e as vacinas mais recentes. As diretrizes da *European Conference of Infections in Leukemia* (ECIL 9) de 2022 e revisada em 2023, recomendam 3 doses de vacinas de RNA mensageiro ou

2 doses de vacina de subunidade proteica. (15,31,35) Quanto ao momento da vacinação sugere-se antes de iniciar o tratamento ou o TCH, ou durante a terapia de manutenção, ou na fase fora da terapia. Orienta-se que os pacientes vacinados antes ou durante o tratamento hematológico devam ser testados para títulos de anticorpos de três a seis meses após a conclusão do tratamento e, se os títulos forem baixos, eles devem ser revacinados. (35) Doses adicionais de vacina devem ser consideradas pelo menos três ou quatro meses após a infecção por COVID-19. (35) Para os pacientes pós TCH orienta-se incluir um esquema primário de três doses com um intervalo de 3 semanas entre as duas primeiras doses e a terceira dose após pelo menos 4 ou 8 semanas da segunda, seguida de uma dose adicional da vacina. (83)

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o esquema vacinal primário contra a COVID-19 para imunocomprometidos, inclusive para revacinação de pacientes pós TCH, composto por três doses das vacinas COVID-19, com 8 semanas de intervalos entre as três doses e intervalo mínimo entre as doses de 4 semanas. (49,52) A dose de reforço também é recomendada para os imunocomprometidos em aplicação anual de 2 doses com intervalo de 6 meses, com uso de vacinas recombinante ou de RNA mensageiro. (49,52)

De forma geral, a avaliação dos desfechos de COVID-19 por variante e status vacinal mostrou que pacientes vacinados apresentaram menores taxas de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade em comparação aos não vacinados, sendo esse efeito ainda mais evidente durante a circulação da variante Ômicron. Vale justificar que os infectados por AGD e vacinados, a taxa de hospitalização foi elevada por tendência adotada nos cuidados dos pacientes onco-hematológicos do hospital, embora apresentem menor tempo de internação (mediana: 5 dias, IIQ: 3–19) em comparação aos não vacinados (NVx) (19 dias, IIQ: 5–39). É importante também ressaltar que neste momento do predomínio da AGD, muitos dos pacientes vacinados, ainda não dispunha do esquema vacinal completo e as vacinas disponíveis apresentavam menores taxas de eficácia. De todo modo, tais resultados reforçam a relevância da vacinação completa e das doses de reforço adicionais em indivíduos imunocomprometidos, conforme discutido acima e em diretrizes nacionais e internacionais. (15,30–32,35,49,52,66,83) Dado semelhante foi observado por Martinez Lopes *et al.*, (73) no período pré-Ômicron vs. Ômicron, respectivamente; uma redução na taxa de hospitalização [963/1279 (75%) vs. 191/535 (36%)], taxa de admissão em UTI [(289/963 (30%) vs. 28/191 (15%)] e taxa de mortalidade geral [409/1281 (32%) vs. 53/53 (70%) e em pacientes hospitalizados [398/963 (41%) vs. 42/191 (22%)]. (73) A idade acima de 70 anos foi o único

fator associado a maior risco de mortalidade nos dois períodos: anterior (OR 2,57, IC 95% 2,03-3,25) quanto no período Ômicron (OR 3,19, IC 95% 1,59-6,42). (73)

Na avaliação de desfechos clínicos de Aleshina *et. al* (2023), (22) um terço dos pacientes apresentaram COVID-19 grave e a mortalidade por todas as causas em 30 dias foi de 18,9%, sendo em 80% dos casos, a causa principal dos óbitos foram complicações da COVID-19. Aos 180 dias, a maioria dos óbitos adicionais foi devida à progressão da doença hematológica. Com um acompanhamento mediano de 5,7 meses, a sobrevida global em 6 meses foi de 72% (IC 95%: 0,69-0,76). (22)

As curvas de sobrevida em 100 dias por variantes de SARS-CoV-2, ilustram o impacto das diferentes variantes e mostram uma tendência da redução da mortalidade ao longo da pandemia, como observado também na literatura. (30,73) É importante ressaltar aqui que estes períodos foram separados não por sequenciamento genético das cepas, mas sim pelos períodos de circulação das variantes reportados pelo Centro de Vigilância Epidemiológico do Estado de São Paulo (CVE), (48) portanto os resultados de sobrevida de acordo com as variantes devem ser interpretados com cautela. A análise da sobrevida em 100 dias evidenciou graficamente a melhora significativa nos pacientes infectados durante a predominância da variante Ômicron, especialmente entre aqueles previamente vacinados com três ou mais doses, **Figura 3**.

As curvas de sobrevida estratificadas por variantes demonstram que os pacientes infectados com a OZ (até fevereiro de 2021) apresentaram tendência a menor sobrevida acumulada, indicando a alta virulência e a falta de intervenções eficazes no início da pandemia. Subsequentemente, as variantes AGD (até novembro de 2021) mostraram uma sobrevida ligeiramente melhor, mas ainda com redução significativa na curva. A melhora mais expressiva na sobrevida é visível na curva correspondente à variante Ômicron (a partir de dezembro/2021), que se mantém em um patamar de sobrevida acumulada consideravelmente mais alto ao longo dos 100 dias. Ao comparar as curvas OZ *vs.* Ômicron, os pacientes no período de OZ tiveram uma chance de sobrevida menor (HR 3,71; IC 95% 1,73-7,96; $p=0,001$). Resultado semelhante foi observado por Martínez-López *et. al* (73) com uma sobrevida significativamente melhor durante o período da Ômicron em relação ao período pré-Ômicron.

Ao classificar as variantes AGD e Ômicron por doses de vacinas (<3 *vs.* ≥ 3 doses), observa-se maior sobrevida acumulada entre aqueles pacientes com 3 ou mais doses de vacinas (AGD, $p=0,09$ e Ômicron, $p=0,09$). Estudos demonstram a segurança e a efetividade de doses adicionais da vacina contra a COVID-19 na melhora da resposta imune humoral em pacientes com neoplasias hematológicas, (84–89) especialmente naqueles em uso de anticorpos

monoclonais anti-CD20 (87) e submetidos a CAR-T cell (88) e a TCH (89). Nossos dados corroboram, junto com a literatura, o benefício de doses subsequentes nessa população e pode ser valioso para reforçar as recomendações clínicas sobre esquemas vacinais futuros.

A menor patogenicidade de variantes como a Ômicron, (32) juntamente com os avanços no diagnóstico precoce, a ampla cobertura vacinal e a disponibilidade de terapias auxiliares (como corticosteroides; antivirais como Nirmatrelvir-ritonavir, Baricitinib e Remdesivir; inibidores de interleucinas e anticorpos monoclonais para SARS-CoV-2), foram cruciais para essa melhora nos desfechos. (12,30,32,37–39,90)

Esse estudo tem como limitação a sua natureza retrospectiva e unicêntrica, a quantidade limitada de dados avaliáveis para parâmetros sociais e laboratoriais ao diagnóstico de COVID-19, a associação entre casos e variantes com base em critérios epidemiológicos e não baseado em sequenciamento genético. Adicionalmente, não avaliamos os fatores de risco para progressão da doença do trato respiratório superior para inferior, consequentemente não conseguimos avaliar nesta coorte o impacto das terapias para o COVID-19 (como corticosteroides; antivirais como Nirmatrelvir-ritonavir, Baricitinib e Remdesivir; inibidores de interleucinas e anticorpos monoclonais para SARS-CoV-2), pois os pacientes já foram incluídos com quadros graves, entretanto essa análise será realizada em um estudo futuro.

Como pontos positivos, este é um dos principais estudos do cenário brasileiro focado em pacientes onco-hematológicos que avalia a apresentação clínica, a gravidade e o desfecho da COVID-19 ao longo de toda a pandemia por SARS-CoV-2. Adicionalmente, aqui nesta coorte podemos demonstrar a importância não só da vacinação, mas também do número de doses de vacinas nesta população. A nossa pesquisa contribui para um crescente corpo de evidências que poderá servir como contraponto à hesitação vacinal, manifestada por grupos da comunidade não-científica.

Apesar da melhora na sobrevida e do aperfeiçoamento de vacinas e tratamentos, ainda continuamos observando, em menor frequência, a persistência de casos graves e óbitos em pacientes onco-hematológicos com COVID-19. (12,21,31) Por esse motivo, é necessário o manejo personalizado para este grupo, com avanço contínuo em estratégias de prevenção, como uso de anticorpos monoclonais e plasma convalescente. (38,39,83,90–93)

6. CONCLUSÃO

Em suma, a identificação do esquema vacinal incompleto como fator de risco para COVID-19 grave e para óbito por COVID-19 nos pacientes onco-hematológicos, neste estudo, reforça a importância da vacinação com esquema vacinal completo e o impacto protetor da vacinação, especialmente com esquemas de múltiplas doses.

A imunossupressão destes pacientes torna-os suscetíveis a co-infecções e infecções secundárias, inclusive oportunistas como aspergilose e reativação de CMV.

Nesta pesquisa, o percentual de mortalidade geral foi de 30%, sendo 17% das mortes atribuídas à infecção por COVID-19. A sobrevida global em 100 dias foi estimada em 61% durante toda a pandemia, na análise por variantes e por vacinados, a melhora mais expressiva na sobrevida é visível na curva correspondente à variante Ômicron e nos pacientes vacinados com 3 ou mais doses.

A compreensão aprofundada dos fatores de risco e a análise do comportamento da sobrevida ao longo das ondas da pandemia e das variantes virais são cruciais para guiar as estratégias clínicas e de saúde pública, e também permitir uma abordagem direcionada para selecionar terapêuticas disponíveis e mitigar os danos da COVID-19 e de suas variantes de preocupação, conforme as particularidades dessa população fragilizada e diversa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization – WHO. World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Deaths [Dashboard]. 2023. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths> (Acesso em 02 de junho de 2024)
2. World Health Organization – WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. 25 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/338882> (Acesso em 17 de junho de 2025)
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 7 de abril de 2020;323(13):1239–42. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
4. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 19 de junho de 2020;69(24):759–65.
5. Daudt LE, Corso MCM, Kerbauy MN, de Assis LH dos S, Rechenmacher C, Colturato I, et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). Bone Marrow Transplant. 1o de março de 2022;57(3):453–9.
6. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol. 1o de dezembro de 2021;14(1).
7. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 1o de outubro de 2020;7(10):e737–45.
8. Hardy N, Vegivinti CTR, Mehta M, Thurnham J, Mebane A, Pederson JM, et al. Mortality of COVID-19 in patients with hematological malignancies versus solid tumors: a systematic literature review and meta-analysis. Clin Exp Med [Internet]. 1o de outubro de 2023;23(6):1945–59. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795239/>
9. Carrara E, Razzaboni E, Azzini AM, De Rui ME, Pinho Guedes MN, Gorska A, et al. Predictors of clinical evolution of SARS-CoV-2 infection in hematological patients: A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol [Internet]. 1o de fevereiro de 2023;41(1):16–25. Disponível em: /doi/pdf/10.1002/hon.3084

10. Başcı S, Ata N, Altuntaş F, Yiğenoğlu TN, Dal MS, Korkmaz S, et al. Patients with hematologic cancers are more vulnerable to COVID-19 compared to patients with solid cancers. *Intern Emerg Med* [Internet]. 1o de janeiro de 2022;17(1):135–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34110562/>
11. Fernandes GA, Feriani D, França e Silva ILA, Mendonça e Silva DR, Arantes PE, Canteras J da S, et al. Differences in mortality of cancer patients with COVID-19 in a Brazilian cancer center. *Semin Oncol* [Internet]. 1o de abril de 2021;48(2):171–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573780/>
12. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood* [Internet]. 21 de julho de 2022;140(3):236–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35544585/>
13. Naimi A, Yashmi I, Jebeleh R, Imani Mofrad M, Azimian Abhar S, Jannesar Y, et al. Comorbidities and mortality rate in COVID-19 patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 1o de maio de 2022;36(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35385130/>
14. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Vol. 136, *Blood*. American Society of Hematology; 2020. p. 2881–92.
15. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). Vol. 36, *Leukemia*. Springer Nature; 2022. p. 1467–80.
16. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol*. 1o de março de 2021;8(3):e185–93.
17. García-Suárez J, De La Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: Lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 8 de outubro de 2020;13(1).
18. Wen Q, Guo Z, Zhang XH, Xu LP, Wang Y, Yan CH, et al. COVID-19 was associated with the complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep* [Internet]. 1o de dezembro de 2024;14(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38782966/>
19. Florenzo B, Martin S, Saavedra A. Reactivated chronic graft-versus-host disease following SARS-CoV-2 infection. *JAAD Case Rep* [Internet]. 1o de agosto de 2022;26:76–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789677/>

20. Lee CY, Shah MK, Hoyos D, Solovyov A, Douglas M, Taur Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12(1):62–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34753749/>
21. Laracy JC, Kamboj M, Vardhana SA. Long and persistent COVID-19 in patients with hematologic malignancies: from bench to bedside. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 1o de agosto de 2022;35(4):271–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35849516/>
22. Aleshina OA, Zakurdaeva K, Vasileva AN, Dubov SK, Dubov VS, Vorobyev VI, et al. Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hematologic Disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 1o de agosto de 2023;23(8):589–98. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10102503/>
23. Fauchaux L, Bassolli de Oliveira Alves L, Chevret S, Rocha V. Comparison of characteristics and laboratory tests of COVID-19 hematological patients from France and Brazil during the pre-vaccination period: identification of prognostic profiles for survival. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 1o de julho de 2022;45(3):306. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9159977/>
24. Kalicińska E, Biernat M, Rybka J, Zińczuk A, Janocha-litwin J, Rosiek-biegus M, et al. Endothelial activation and stress index (Easix) as an early predictor for mortality and overall survival in hematological and non-hematological patients with covid-19: Multicenter cohort study. *J Clin Med* [Internet]. 1o de outubro de 2021;10(19):4373. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8509351/>
25. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* 2021 602:7898 [Internet]. 23 de dezembro de 2021 ;602(7898):657–63. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04385-3>
26. Infante MS, Nemirovsky D, Devlin S, DeWolf S, Tamari R, Dahi PB, et al. Outcomes and Management of the SARS-CoV2 Omicron Variant in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 1o de janeiro de 2024;30(1):116.e1-116.e12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37806446/>
27. Christensen PA, Olsen RJ, Long SW, Snehal R, Davis JJ, Ojeda Saavedra M, et al. Signals of Significantly Increased Vaccine Breakthrough, Decreased Hospitalization Rates, and Less Severe Disease in Patients with Coronavirus Disease 2019 Caused by the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Houston, Texas. *American Journal of Pathology* [Internet]. 1o de abril de 2022;192(4):642–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123975/>
28. Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Møller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1o de julho de 2022;22(7):967–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468331/>

29. Nevejan L, Ombelet S, Laenen L, Keyaerts E, Demuyser T, Seyler L, et al. Severity of COVID-19 among Hospitalized Patients: Omicron Remains a Severe Threat for Immunocompromised Hosts. *Viruses* [Internet]. 1o de dezembro de 2022;14(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36560741/>
30. Piñana JL, Vazquez L, Heras I, Aiello TF, López-Corral L, Arroyo I, et al. Omicron SARS-CoV-2 infection management and outcomes in patients with hematologic disease and recipients of cell therapy. *Front Oncol*. 2024;14.
31. Franchini M, Maggi F, Focosi D. COVID-19 Vaccination in Patients with Hematological Malignancies. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 1o de maio de 2025;13(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40432077/>
32. Martínez JC, Sica RA, Stockerl-Goldstein K, Rubinstein SM. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Outcomes and Options for Treatments. Vol. 145, *Acta Haematologica*. S. Karger AG; 2022. p. 244–56.
33. Herzog Tzarfati K, Gutwein O, Apel A, Rahimi-Levene N, Sadovnik M, Harel L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine is significantly less effective in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol* [Internet]. 1o de outubro de 2021;96(10):1195–203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185336/>
34. Lee LYW, Starkey T, Ionescu MC, Little M, Tilby M, Tripathy AR, et al. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1o de junho de 2022;23(6):748–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617989/>
35. Cesaro S, Mikulska M, Hirsch HH, Styczynski J, Meylan S, Cordonnier C, et al. Update of recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies, haematopoietic cell transplantation and CAR T therapy, from the 2022 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia* [Internet]. 1o de setembro de 2023;37(9):1933–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37460673/>
36. Shafat T, Grupel D, Porges T, Abuhasira R, Belkin A, Deri O, et al. An international multicenter study comparing COVID-19 omicron outcomes in patients with hematological malignancies treated with obinutuzumab versus rituximab. *Cancer Med* [Internet]. 1o de fevereiro de 2024;13(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38400683/>
37. El Chaer F, Auletta JJ, Chemaly RF. How I treat and prevent COVID-19 in patients with hematologic malignancies and recipients of cellular therapies. *Blood* [Internet]. 18 de agosto de 2022;140(7):673. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9249429/>

38. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 25 de fevereiro de 2021;384(8):693–704. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>
39. Azuly H, Shafat T, Grupel D, Porges T, Abuhasira R, Belkin A, et al. Preventing Severe COVID-19 with Tixagevimab-Cilgavimab in Hematological Patients Treated with Anti-CD20 Monoclonal Antibodies: An International Multicenter Study. *Infect Dis Ther* [Internet]. 1o de janeiro de 2025;14(1):167–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39652286/>
40. São Paulo. Secretaria da Saúde. Resolução SS-59, de 12 de abril de 2021. Determina registro nominal das doses da vacina contra a Covid-19 no Sistema de Informação VacíVida. *Diário Oficial do Estado de São Paulo, Poder Executivo, Seção I*. 12 de abril de 2021;69.
41. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2019 Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Acesso em 03 de julho de 2024);
42. Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *JAMA* [Internet]. 9 de fevereiro de 2021;325(6):529–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404586/>
43. Farhud DD, Mojahed N. SARS-COV-2 Notable Mutations and Variants: A Review Article. *Iran J Public Health* [Internet]. 2022;51(7):1494–501. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36248293/>
44. World Health Organization – WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. (Acesso em 08 de julho de 2025).
45. World Health Organization – WHO. Statement on the update of WHO’s working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. 16 de março de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>. (Acesso em 08 de julho de 2025) ;
46. Camargo CH, Gonçalves CR, Pagnoca EVRG, Campos KR, Abbud A, Bugno A, et al. Um ano de pandemia da COVID-19: diversidade genética do SARS-CoV-2 no Brasil. *BEPA Boletim Epidemiológico Paulista* [Internet]. 31 de março de 2021;18(207):12–33. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/35843>
47. Michelon CM. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2021;53(2). doi: 10.21877/2448-3877.202100961
48. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Boletim Epidemiológico COVID-19 – Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. São Paulo: SES-SP. 15 de julho de 2021. Disponível em: <https://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de->

- [transmissao-respiratoria/coronavirus-covid-19/variantes](#). (Acesso em 19 julho de 2025);
49. Brasil. Ministério da Saúde. Plano nacional de operacionalização da vacina contra a COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde. 2022;(12) Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contracovid-19.pdf/view> (2022). (Acesso em 19 julho de 2025).
 50. Berra TZ, Alves YM, Popolin MAP, da Costa FBP, Tavares RBV, Tártaro AF, et al. The COVID-19 pandemic in Brazil: space-time approach of cases, deaths, and vaccination coverage (February 2020 - April 2024). BMC Infect Dis [Internet]. 1o de dezembro de 2024;24(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39026177/>
 51. Vacinas — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/vacinas> (Acesso em 30 outubro de 2025)
 52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra a Covid-19 [recurso eletrônico] . Em: 2o ed Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_vacinacao_covid19_2ed.pdf (Acesso em 03 de agosto de 2025).
 53. World Health Organization – WHO. International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. . 2020 Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/classification/icd/covid-19/guidelines-cause-of-death-covid-19-20200420-en.pdf> . (Acesso em 20 julho de 2024);
 54. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol [Internet]. 1o de janeiro de 2022;322(1):C1–11. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpcell.00375.2021?download=true>
 55. Singh SJ, Baldwin MM, Daynes E, Evans RA, Greening NJ, Jenkins RG, et al. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. Lancet Respir Med [Internet]. 1o de agosto de 2023;11(8):709–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37216955/>
 56. ACCamargo Cancer Center. QT - Fluxo Triagem QT_2020_06_25_V1. São Paulo: ACCamargo Cancer Center. 2020. Disponível em: <https://accamargo.org.br/protocolos-covid-19>. (Acesso em 16 de novembro de 2024);
 57. ACCamargo Cancer Center. QT AMB - Fluxo Reintrodução QT ambulatorial_2020_08_10_V3. São Paulo: ACCamargo Cancer Center. 2020. Disponível em: <https://accamargo.org.br/protocolos-covid-19>. (Acesso em 16 de novembro de 2024) ;

58. ACCamargo Cancer Center. EMERG ADULTO - Fluxograma de Atendimento Adulto_2020_04_27_V2. São Paulo: ACCamargo Cancer Center. 2020 Disponível em: <https://accamargo.org.br/protocolos-covid-19>. (Acesso em 16 de novembro de 2024);
59. ACCamargo Cancer Center. EMERG-UI-UTI - Manejo de COVID-19 para TCH e Hematologia_2020_04_09_V1. São Paulo: ACCamargo Cancer Center. 2020. Disponível em: <https://accamargo.org.br/protocolos-covid-19>. (Acesso em 16 de novembro de 2024);
60. Agrati C, Bartolini B, Bordoni V, Locatelli F, Capobianchi MR, Di Caro A, et al. Emerging viral infections in immunocompromised patients: A great challenge to better define the role of immune response. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969202/>
61. Maruyama S, Wada D, Kanayama S, Shimazu H, Miyano Y, Inoue A, et al. The evaluation of risk factors for prolonged viral shedding during anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies and long-term administration of antivirals in COVID-19 patients with B-cell lymphoma treated by anti-CD20 antibody. *BMC Infect Dis* [Internet]. 1o de dezembro de 2024; 24(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39039440/>
62. Ichikawa T, Tamura T, Takahata M, Ishio T, Iyata M, Kasahara I, et al. Prolonged shedding of viable SARS-CoV-2 in immunocompromised patients with haematological malignancies: A prospective study. *Br J Haematol* [Internet]. 1o de março de 2024;204(3):815–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37795527/>
63. Hardy N, Vegivinti CTR, Mehta M, Thurnham J, Mebane A, Pederson JM, et al. Mortality of COVID-19 in patients with hematological malignancies versus solid tumors: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Med* [Internet]. 1o de outubro de 2023;23(6):1945–59. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795239/>
64. Rudzīte AM, Auziņa D, Lejniece S. FACTORS AFFECTING COVID-19 OUTCOMES IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. *Exp Oncol* [Internet]. 19 de dezembro de 2024;46(3):260–7. Disponível em: <https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/416>
65. Čerňan M, Szotkowski T, Obr A, Látal V, Hluší A, Krhovská P, et al. COVID-19 in 96 Patients With Hematologic Disease: The First Single-center Experience From the Czech Republic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 1o de setembro de 2021;21(9):606. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8165561/>
66. Salmanton-García J, Marchesi F, Farina F, Weinbergerová B, Itri F, Dávila-Valls J, et al. Decoding the historical tale: COVID-19 impact on haematological malignancy patients—EPICOVIDEHA insights from 2020 to 2022. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1o de maio de 2024;71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38533127/>
67. Lopez CA, Chitty D, Chi J, Saif W, Goldberg B. Outcomes in Patients with Hematological Malignancies Receiving Anti-CD20 Therapy in the Setting of COVID-

- 19 Infection. Blood [Internet]. 5 de novembro de 2020;136(Supplement 1):8–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118734149>
68. Vegivinti CTR, Musunuru TN, Thakur RK, Kakumani VK, Mehta AK, Atalla E, et al. Meta-Analysis on Impact of Rituximab in Patients with Hematological Malignancies with Covid-19 Infection. Blood [Internet]. 15 de novembro de 2022;140(Supplement 1):13189. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9665292/>
 69. Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, García-Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. Incidence, Clinical Presentation, Relapses and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Patients Treated With Anti-CD20 Monoclonal Antibodies. Clin Infect Dis [Internet]. 15 de maio de 2022;74(10):1786–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383032/>
 70. Jin D, He J, Wu W, Han X, Le J, Shu W, et al. Outcomes of COVID-19 in multiple myeloma patients treated with daratumumab. Cancer Sci [Internet]. 1o de janeiro de 2024 ;115(1):237–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37884287/>
 71. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani M Al, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. Leukemia [Internet]. 1o de outubro de 2021;35(10):2885–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34079042/>
 72. Shahzad M, Chaudhary SG, Zafar MU, Hassan MA, Hussain A, Ali F, et al. Impact of COVID-19 in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis [Internet]. 1o de abril de;24(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35030267/>
 73. Martínez-López J, de la Cruz J, Gil-Manso R, Yuste VJ, Aspa-Celleruelo JM, Escobar CE, et al. COVID-19 Outcomes in Patients with Hematologic Malignancies in the Era of COVID-19 Vaccination and the Omicron Variant. Cancers (Basel) [Internet]. 1o de janeiro de 2024;16(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38254867/>
 74. Petrucci F, Pellicano C, Cogliati Dezza F, Valeri S, Covino S, Iannazzo F, et al. Effect of Secondary Infections on the Outcomes of Patients with Hematological Malignancies and SARS-CoV-2 Infection: Results from the HM-COV 3.0 Study. Viruses [Internet]. 1o de fevereiro de 2025;17(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40007029/>
 75. Baptista A, Vieira AM, Capela E, Julião P, Macedo A. COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: A new systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health [Internet]. 1o de outubro de 2023;16(10):1606–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37579698/>
 76. Kim S, Finlay JB, Ko T, Goldstein BJ. Long-term olfactory loss post-COVID-19: Pathobiology and potential therapeutic strategies. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 1o de junho de 2024;10(2):148–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38855286/>

77. Thomas DC, Chablani D, Parekh S, Pichammal RC, Shanmugasundaram K, Pitchumani PK. Dysgeusia: A review in the context of COVID-19. *Journal of the American Dental Association* [Internet]. 1o de março de 2022;153(3):251–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799014/>
78. Barros LA do R, Magalhães Filho MAF, Alves R de B, Rebouças CV de, Rodrigues CM, Viu MM, et al. High mortality among patients with cancer and COVID-19 infection: the experience of a Brazilian cancer center. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2021;19:eAO6254. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755809/>
79. Fabrizi F, Nardelli L, Regalia A, Zanoni F, Castellano G. Are Kidneys Affected by SARS-CoV-2 Infection? An Updated Review on COVID-19-Associated AKI. *Pathogens* [Internet]. 1o de abril de 2024 ;13(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38668280/>
80. Visco C, Marcheselli L, Mina R, Sassone M, Guidetti A, Penna D, et al. A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study. *Blood Adv* [Internet]. 11 de janeiro de 2022;6(1):327–38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34644385/>
81. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, et al. COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 1o de junho de 2022;19(6):385–401. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35277694/>
82. Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, Spelman T, Lazarakis S, Slavin MA, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* [Internet]. 12 de abril de 2022;6(7):2014–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34852173/>
83. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, Navarro D, Cordonnier C, et al. Post-pandemic recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or undergoing cellular therapy, from the European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). *Leukemia* 2025 39:9 [Internet]. 2 de junho de 2025;39(9):2061–71. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-025-02649-9>
84. Copland E, Hirst J, Mi E, Patone M, Chen D, Coupland C, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccination in people with blood cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 1o de abril de 2024;201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38359496/>
85. Kevličius L, Šablauskas K, Maneikis K, Juozapaitė D, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaite V, et al. Immunogenicity and clinical effectiveness of mRNA vaccine booster against SARS-CoV-2 Omicron in patients with haematological malignancies: A national prospective cohort study. *Br J Haematol* [Internet]. 1o de fevereiro de 2024;204(2):497–506. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37786970/>
86. Alshehri S, Almutawif YA, Khan NU. Impact of COVID-19 vaccination on cancer patients: safety, efficacy, and long-term effects. *Supportive Care in Cancer*. 1o de agosto de 2025;33(8).

87. Bhella S, Wilkin AM, Hueniken K, Vijenthira A, Sebag M, Wang P, et al. COVID-19 vaccine immunogenicity and safety surrounding fourth and subsequent vaccine doses in patients with hematologic malignancies. *Vaccine* [Internet]. 24 de outubro de 2024;42(24). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38944577/>
88. Abid MB, Rubin M, Szabo A, Longo W, Fenske TS, McCoy C, et al. Efficacy of Multiple SARS-CoV-2 Vaccine Doses in Patients with B Cell Hematologic Malignancies Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Contemporary Cohort Analysis. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 1o de março de 2024;30(3):285–97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142942/>
89. Tsoutsoukis M, Anthias C, Easdale S, Nicholson E. Re-vaccination against SARS-CoV-2 in allogeneic HSCT patients: Repeated primary vaccine doses increase seroconversion rates. *Br J Haematol* [Internet]. 1o de novembro de 2024;205(5):1720–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39313909/>
90. National Comprehensive Cancer Network. V.1 [online]. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. V1.2025 Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>
91. Nadig N, Bhimraj A, Cawcutt K, Chiotos K, Dzierba AL, Kim AY, et al. 2025 Clinical Practice Guideline Update by the Infectious Diseases Society of America on the Treatment and Management of COVID-19: Vilobelimab. *Clin Infect Dis* [Internet]. 22 de maio de 2025; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40402009/>
92. Lee R, Kim N, Kim WB, Im KI, Nho D, Cho SY, et al. Effectiveness and safety of Autologous Virus-Specific T Cell Therapy for Persistent COVID-19 in People with Immunocompromise: A Clinical Trial Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 10 de junho de 2025; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40493744/>
93. Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 12 de janeiro de 2023 ;6(1):E2250647. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633846/>

8. APÊNDICES

Tabela 1 - Variantes do SARS-CoV-2 em São Paulo-Brasil e seus períodos de circulação.

Variante (linhagem)	Período de circulação (SP/Brasil)
Original (ancestral)	Fev/2020 – Nov/2020
Zeta (P.2)	Out/2020 – Fev/2021
Alpha (B.1.1.7)	Dez/2020 – Mai/2021
Gamma (P.1)	Jan/2021 – Ago/2021
Delta (B.1.617.2)	Jul/2021 – Dez/2021
Omicron (BA.1)	Dez/2021 – Mar/2022
Omicron (BA.2)	Mar/2022 – Mai/2022
Omicron (BA.4/BA.5)	Jun/2022 – Out/2022
Omicron (BQ.1/BQ.1.1)	Out/2022 – Jan/2023
Omicron (XBB.1.5)	Fev/2023 – Abr/2023
Omicron (XBB.1.16)	Mai/2023 – Ago/2023
Omicron (EG.5)	Ago/2023 – Dez/2023
Omicron (BA.2.86)	Jan/2024 – atual

Fonte: Dados do Boletim Epidemiológico COVID-19 – Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria do Estado de São Paulo, 2024, (48).

Figura 2 - Variantes do SARS-CoV-2 em São Paulo-Brasil e seus períodos de circulação.

Figura 2a - Co-infecções virais no diagnóstico da COVID-19 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG), n= 8 infecções.

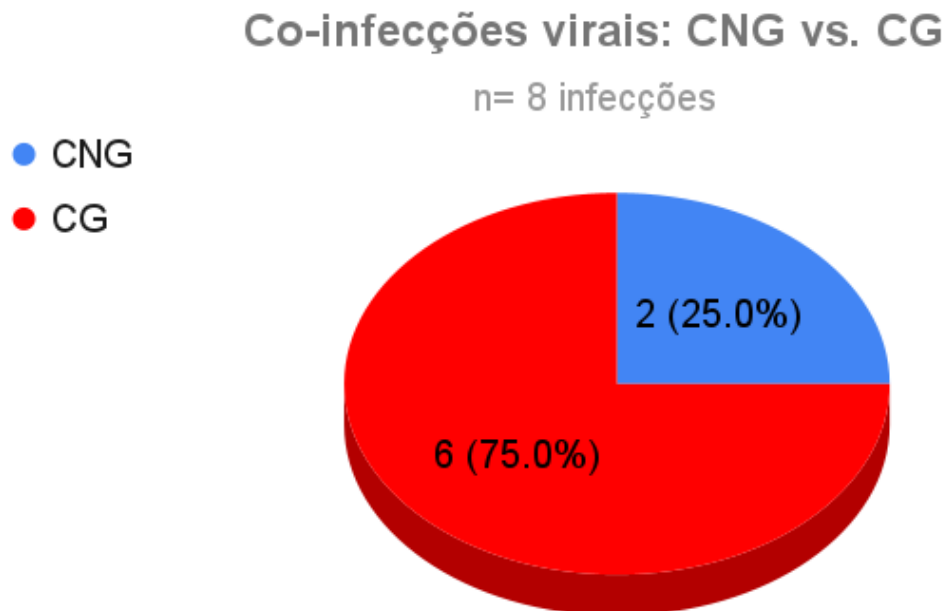


Figura 2b - Co-infecções virais no diagnóstico da COVID-19 por agente viral detectado, n= 8 infecções.

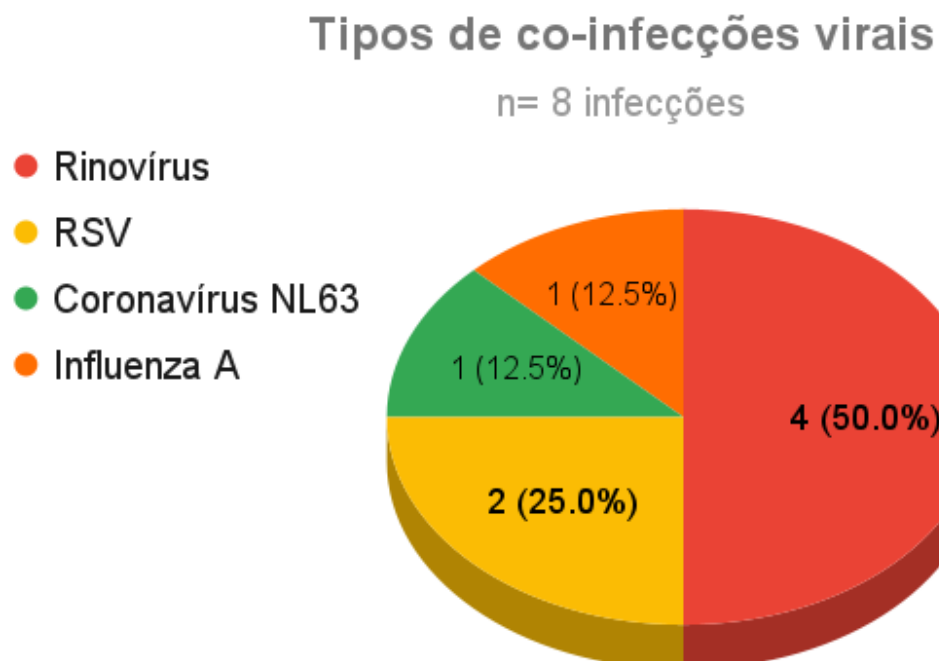


Figura 2c - Infecções secundárias após COVID-19 distribuídas entre pacientes com COVID-19 não grave (CNG) e COVID-19 grave (CG) e por tipo de infecção: bacteriana, fúngica e viral, n= 35 pacientes.

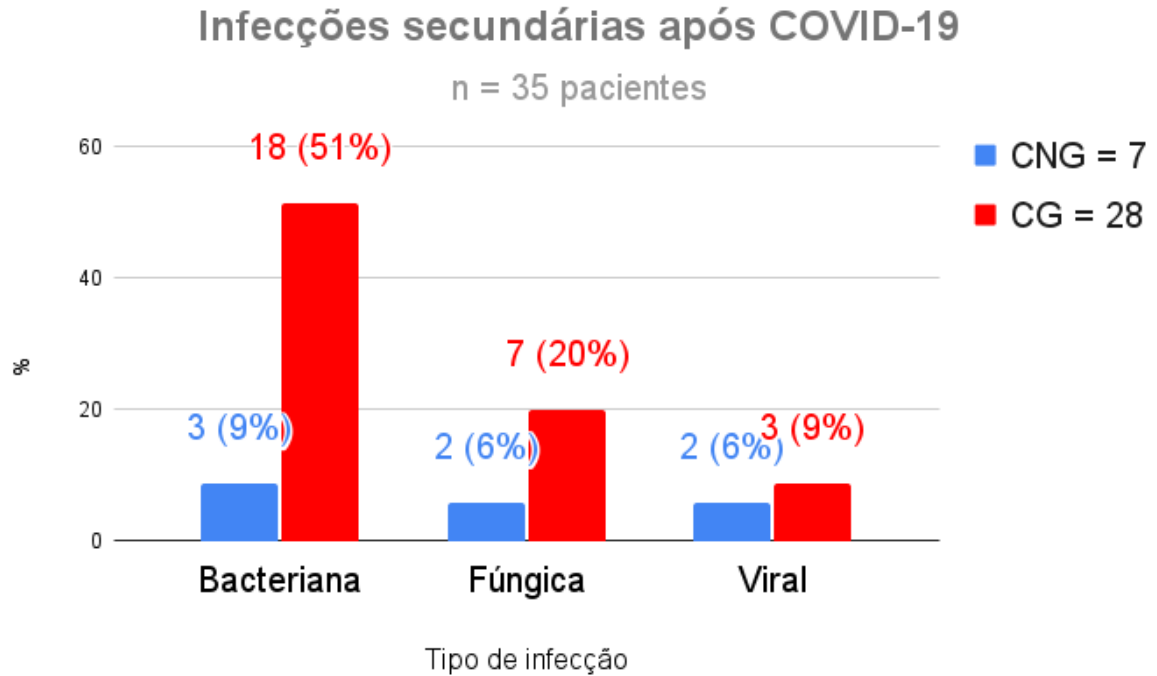


Figura 3. Sobrevida global e por variantes de SARS-CoV-2 em 100 dias.

Figura 3a - Sobrevida global em 100 dias, por Kaplan-Meier.

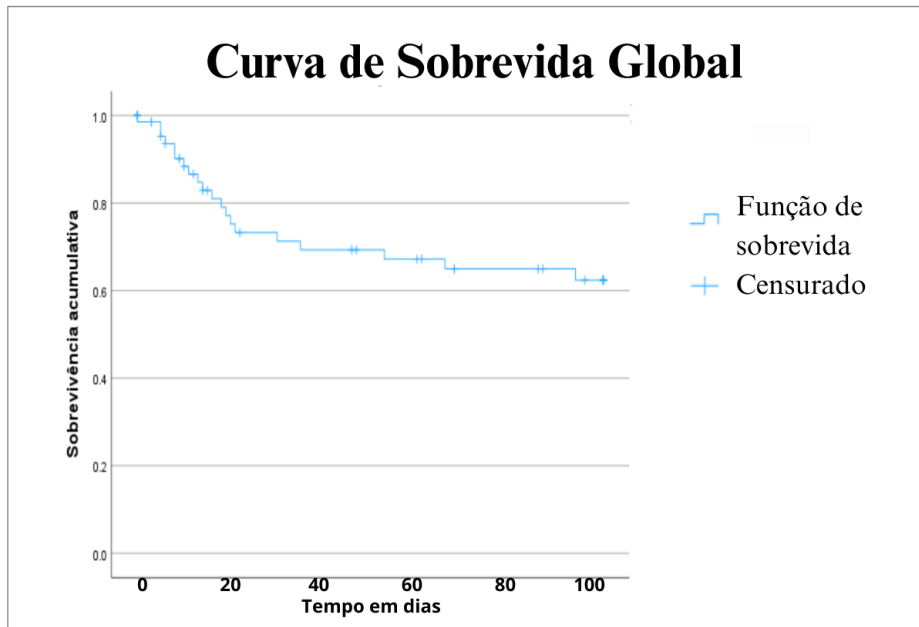


Figura 3b - Sobrevida de acordo com variantes de SARS-CoV-2, por Kaplan-Meier e Regressão de Cox.

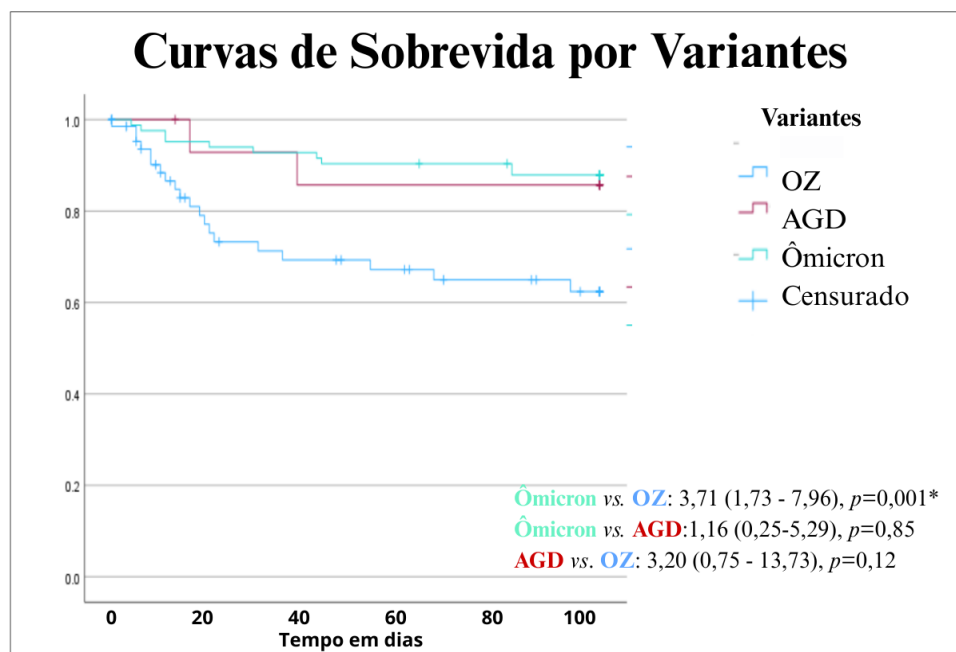


Figura 3c - Sobrevida de acordo com doses de vacinas em Variante AGD, por Regressão de Cox.

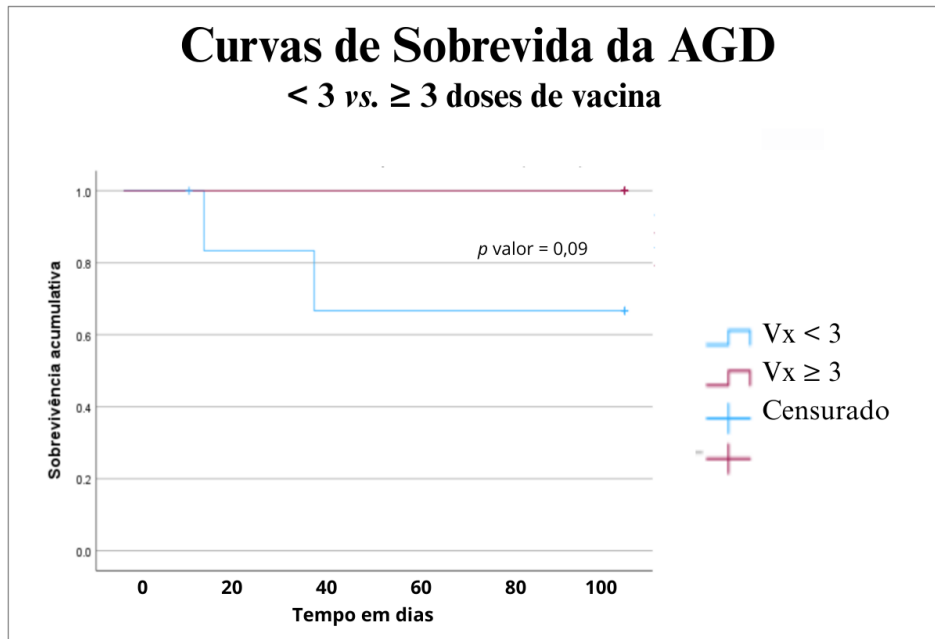


Figura 3d - Sobrevida de acordo com status vacinal em Variante Ômicron, por Regressão de Cox.

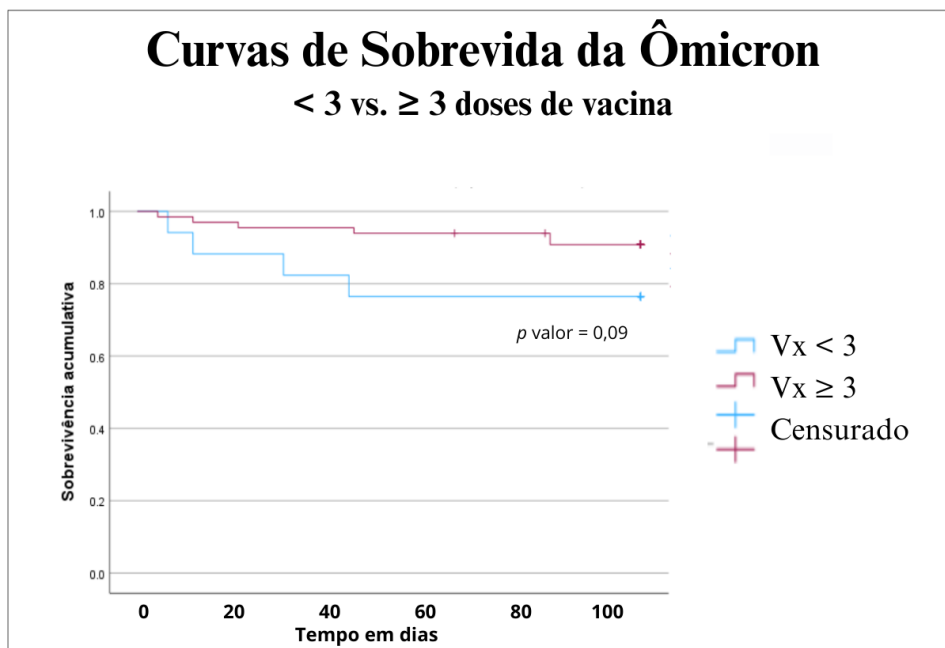


Figura - Sobrevida de acordo com status vacinal em Variante AGD, por Regressão de Cox.

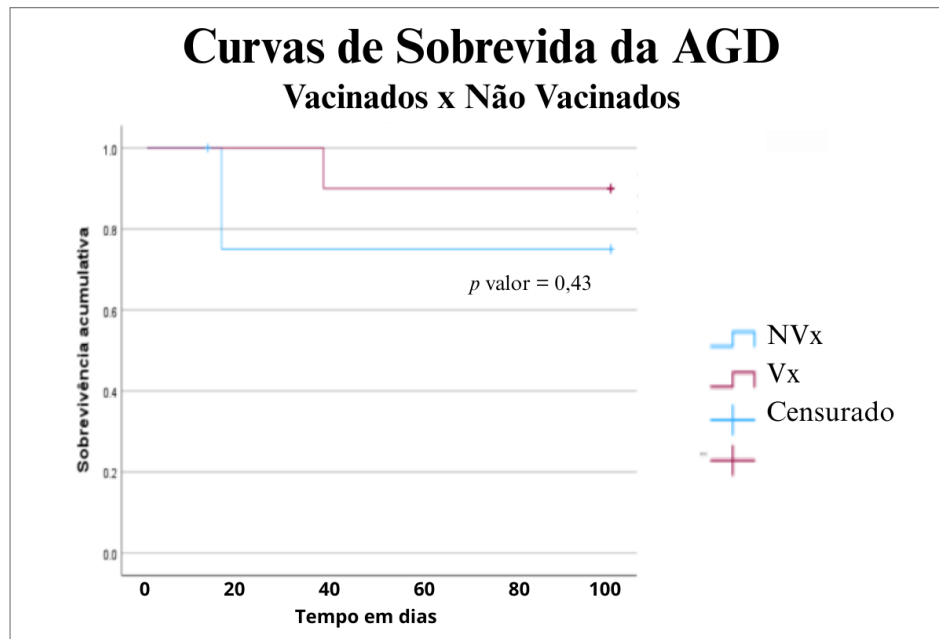


Figura - Sobrevida de acordo com status vacinal em Variante Ômicron, por Regressão de Cox.

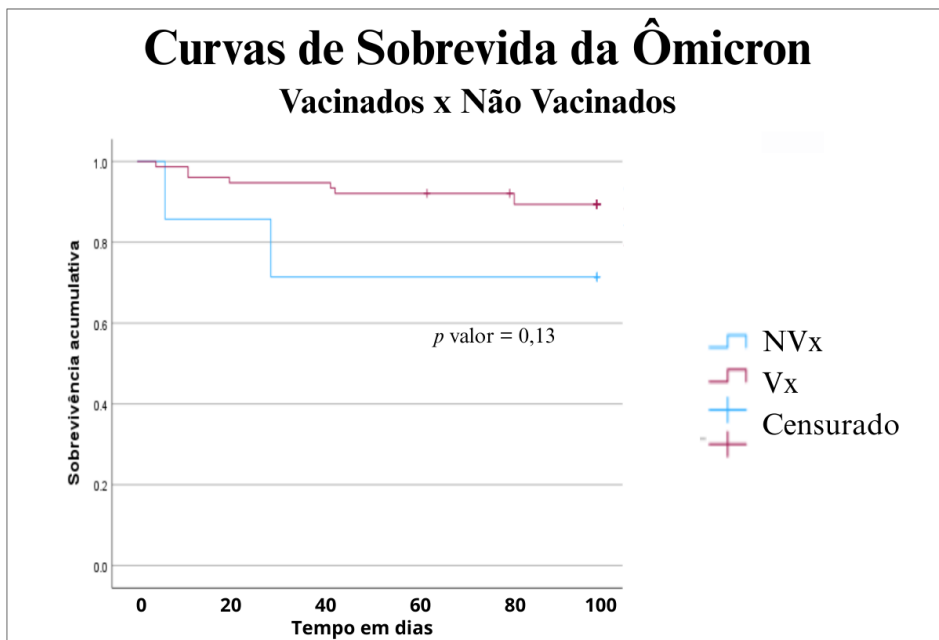


Tabela 6. Desfechos da COVID-19 segundo status vacinal e tipo de variantes do SARS-CoV-2

Variáveis	OZ = 72	AGD = 17		Ômicron = 89	
	Pré-Vx. = 72 n (%)	NVx = 5 n (%)	Vx. = 12 n (%)	NVx = 8 n (%)	Vx. = 81 n (%)
AIH	57 (79%)	3 (60%)	10 (83%)	4 (50%)	49 (61%)
DIH, mediana (IIQ)	11 (6-24)	19 (5-39)	5 (3-19)	14 (4-41)	7 (4-16)
AUTI	30 (42%)	1 (20%)	4 (33%)	3 (38%)	7 (9%)
Suplementação de O2	39 (54%)	2 (40%)	8 (67%)	3 (38%)	22 (27%)
VMI	19 (26%)	1 (20%)	3 (25%)	3 (38%)	2 (3%)
Desfecho da COVID-19					
Recuperação sem AIH	18 (25%)	2 (40%)	2 (17%)	4 (50%)	28 (35%)
Recuperação após AIH	18 (25%)	2 (40%)	5 (42%)	1 (13%)	29 (36%)
Recuperação após UTI	11 (15%)	0	2 (17%)	0	2 (2%)
Óbito	25 (35%)	1 (20%)	3 (25%)	3 (38%)	22 (27%)
Óbito por COVID-19	16 (22%)	1 (20%)	2 (17%)	2 (25%)	10 (12%)

OZ: Original + Zeta, AGD: Alpha + Gamma + Delta; Omicron: Omicron e subvariantes. Vx.: vacinados, NVx: não-vacinados; Pré-Vx: prévio a disponibilidade de vacinação. AIH: Admissão de Internação Hospitalar, DIH: Dias de internação hospitalar, AUTI: admissão em UTI, VMI: necessidade de VMI.