

Em consonância com o posicionamento do Ministério da Saúde, em nota divulgada em 09/01/2025, os pesquisadores do DEMQS/ENSP esclarecem que o artigo publicado na revista *Frontiers in Medicine*, em dezembro de 2024, sob o título “Evaluation of post-COVID mortality risk in cases classified as severe acute respiratory syndrome in Brazil: a longitudinal study for medium and long term” apresenta uma série de problemas metodológicos que invalidam seus resultados e conclusões, das quais destacamos:

1. **Banco de dados** - O Sivep-Gripe não é a fonte de dados adequada para a proposta do estudo. Tal base possui como alvo a vigilância de casos graves, não os óbitos. Para essa finalidade, especialmente no longo prazo, seria necessária uma análise com vinculação (*linkage*) com os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Do mesmo modo, a informação de vacinação também tem muitas limitações e precisaria ser complementada pelo SI-PNI;
2. **Seleção imprópria da amostra** - A amostra excluiu todos os casos que tiveram cura ou óbito em até três meses do início dos sintomas, que são a quase totalidade dos casos. Assim, o estudo analisou menos de 0,1% dos casos do período, compostos essencialmente por casos com cura ou óbito tardio, evolução ignorada ou erro na data de alta/óbito.
3. **Falha na avaliação da qualidade e limpeza dos dados** – A queda abrupta da proporção de sobreviventes logo após os aniversários de um e dois anos do início da doença reforça a hipótese de erro na digitação da data de óbitos ocorridos após um ano da internação, o que contraindica qualquer conclusão baseada nessa informação.
4. **Interpretação equivocada dos dados** - Os casos que não têm registro de óbito ou cura em até 3 meses não podem ser considerados sobreviventes (que deveriam incluir os casos que se curaram antes de 3 meses), mas casos sem informação de desfecho/evolução até aquela data.
5. **Falha em considerar temporalidade entre exposição e desfecho** – Foram consideradas vacinadas pessoas que receberam a vacina após a internação.

6. **Falha em considerar os processos de coleta de dados e suas implicações** – Casos sem informação de evolução têm maior probabilidade de apresentar dados faltantes em outras variáveis como vacinação (assim como CPF e CNS, o que pode dificultar o pareamento com outras bases de dados). Isso poderia resultar em menor proporção de “vacinados” nesse grupo, tratado erroneamente como de “sobreviventes”.
7. **Utilização de coorte de SRAG e exclusão indevida dos óbitos precoces** – A forma correta de investigar o efeito da vacina na sobrevida seria considerar o conjunto de vacinados e não vacinados na população geral, visto que a vacina também previne a internação. Além disso, a exclusão dos óbitos ocorridos em até três meses é incorreta, pois gera um viés de sobrevivência.
8. **Significância estatística** – As autoras utilizam apenas p-valores para tomar as decisões sobre seus achados. Ao olharmos para o p-valor isoladamente, nossa atenção é desviada do tamanho do efeito. Como já citado em diversos artigos científicos que criticam o uso exclusivo de p-valores na tomada de decisão, seu uso deve ser feito com cautela, principalmente em grandes amostras. Ressalta-se que, ainda que enviesadas, a apresentação dos resultados deveria destacar a magnitude das estimativas e não a significância estatística.
9. **Reincidência da doença** - A reincidência da Covid-19 não parece ter sido controlada. Em períodos longos, como o do estudo, é sabido que houve reinfecções, ainda mais evidente pela circulação de diversas variantes.
10. **Efeitos de período** – O estudo considera todo o período 2020-2023 na análise, mas este possui características que não foram controladas: manifestações clínicas e gravidade diferentes de acordo com introdução de variantes, vacinação introduzida de forma gradual nos grupos prioritários e população geral, ondas de casos, disponibilidade de leitos, dentre outros. Ressalta-se também que variaram neste longo período, os tipos de vacinas disponibilizadas, com diferentes mecanismos de atuação, a disponibilidade de leitos e de recursos de atendimento em geral, e aumento da experiência

das equipes de saúde no manejo clínico das formas graves da Covid-19.

11. **Relação entre fatores de risco para agravamento e Vacinação** – A vacinação possui recomendações diferenciadas ao longo do tempo com a introdução tanto das primeiras doses quanto de reforço. Bem como existem pessoas que tomam algumas doses e depois não completam o esquema prescrito para seu grupo etário. Além disso, antes de 2021 não havia vacina disponível. Tratar a vacinação como número de doses de forma igual em todo o período do estudo, não considera esses efeitos. Como alternativa as autoras poderiam relacionar com a base de vacinação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e/ou ao menos tentar construir uma variável de vacinação considerando as mudanças das recomendações para cada grupo ao longo do tempo de análise;
12. **Modelo teórico** – O modelo não considera que existem relações mais complexas do ponto de vista epidemiológico. A realização de modelos de regressão aplicados de forma tradicional somente controla os fatores de confusão, não considera efeitos de mediação e modificação de efeito, que podem estar presentes entre as variáveis selecionadas para este estudo. Adicionalmente, a disponibilidade de variáveis prognósticas na base de dados do SIVEP é limitada e os registros são sujeitos a erros, com potencial para confundimento residual.
13. **Dados não mostrados** – Existem dados não mostrados nos resultados.
14. **Dados incidentes** – A variável de tempo parece considerar os dados como incidentes e, portanto, não considera o truncamento de indivíduos que não puderam ser incluídos pelo menor tempo de sobrevivência. Existiria a possibilidade de lidar com os truncamentos e considerar como uma coorte aberta, a fim de tentar lidar com os efeitos de período. Entretanto, parece não ter sido considerado pelas autoras.
15. **Proporcionalidade dos efeitos** – Os modelos considerados têm uma suposição de proporcionalidade dos efeitos (razões de risco) no período de estudo, entretanto,

pelas mudanças ao longo do período isso não parece ter acontecido. As autoras não citam se, e como avaliaram a proporcionalidade dos efeitos de risco.

16. **Diferentes causas de óbito** – A análise não considera as diferentes causas de óbito nas estimações de risco. Há modelos que consideram essas diferentes causas, mas não foram utilizados;
17. **Diferentes modelos** – As autoras utilizam diversos modelos de Cox para encontrar o risco para o mesmo desfecho e discutem cada um desses resultados, o que atrapalha o entendimento pelo leitor. Por exemplo, é discutido que as regiões têm diferenças entre si, mas não foram mostrados os efeitos aleatórios das regiões no último modelo, um modelo de fragilidade com distribuição Gamma.
18. **Discussão** – A discussão não cobre todos os vieses envolvidos no estudo e não considera que vieses de seleção e de classificação poderiam explicar uma reversão inusitada do efeito da vacinação com um ano de acompanhamento.

Por fim, pode-se afirmar que esse conjunto de falhas metodológicas inviabiliza qualquer interpretação dos resultados produzidos pelo referido estudo.

O Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (DEMQS/ENSP) reafirma seu compromisso com a sociedade brasileira em defesa das vacinas, uma das maiores conquistas científicas da humanidade. Há inúmeras e robustas evidências científicas, nacionais e internacionais, sobre a efetividade das vacinas aprovadas pelas autoridades sanitárias no Brasil contra a Covid-19. Reforçamos a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil de que a população se vacine contra a Covid-19 e contra as outras doenças imunopreveníveis, conforme recomendações constantes no calendário vacinal brasileiro.

O DEMQS/ENSP ressalta ainda que o artigo publicado na revista *Frontiers in Medicine* não reflete o posicionamento do Departamento ou da ENSP. O próprio artigo deixa tal posição clara no trecho “All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of

the publisher, the editors, and the reviewers”. Reiteramos, finalmente, que as fontes de dados secundários são úteis. Mas como qualquer outro dado, deve ser analisado sempre considerando aspectos teóricos relacionados.