

Avaliação dos fatores de risco associados à condição pós-Covid-19

Evaluation of risk factors associated with the post-COVID-19

Martha Maria de Albuquerque Belo¹, Danielle Carmem Porto Lucena²,
Marília Lourencio dos Santos³, Rafaela Jeane Pereira Cunha⁴,
Gabrielle Haque Fernandes Pereira⁵, Gabriel Rodrigues Martins de Freitas⁶

Resumo

Avaliar os fatores de risco associados à condição pós-Covid-19 em residentes de João Pessoa, Paraíba, que foram infectados por variantes de preocupação do SARS-CoV-2. Estudo de coorte retrospectivo realizado a partir de dados secundários dos sistemas de informação em saúde e do autopreenchimento de questionário *on-line* sobre as manifestações pós-Covid-19 relatadas pelos pacientes. Foram identificados 131 casos com diagnóstico para variantes de preocupação e que aceitaram participar da pesquisa. Destes, 35,9% se enquadraram na definição de caso de condição pós-Covid-19. Os fatores de risco associados incluíram dispneia/dessaturação, comorbidades prévias e infecção pela variante *Gamma*. Ter ao menos uma dose de vacina demonstrou proteção contra o desfecho, evidenciando a importância da continuidade dos protocolos de vacinação contra a Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19; Genoma viral; Monitoramento epidemiológico; Síndrome Pós-Covid-19 Aguda.

Abstract

This study aims at evaluating the risk factors associated with post-COVID-19 conditions in residents of João Pessoa, Paraíba, who were infected by SARS-CoV-2 variants of concern (VOC). A retrospective cohort study was conducted using secondary data from health information systems and online self-reporting of post-COVID-19 manifestations by patients. We identified 131 cases diagnosed with VOC who agreed to participate in the study. Of these, 35.9% met the criteria for post-COVID-19 conditions. Associated risk factors included shortness of breath/desaturation, pre-existing comorbidities, and infection with the *Gamma* variant. Data shows that receiving at least one dose of a COVID-19 vaccine protects against the post-COVID symptoms, highlighting the importance of maintaining COVID-19 vaccination protocols.

Keywords: COVID-19; Viral genome; Epidemiological monitoring; Post-Acute COVID-19 syndrome.

¹ Mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil. Biomédica na Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba (SES-PB), João Pessoa, Paraíba, Brasil. *E-mail:* martha.belo@academico.ufpb.br

² Doutoranda em Epidemiologia na Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, São Paulo, Brasil. Enfermeira na Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba (SES-PB), João Pessoa, Paraíba, Brasil.

³ Mestrado em Gerontologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil. Enfermeira da Vigilância Epidemiológica na Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa (SMS), João Pessoa, Paraíba, Brasil.

⁴ Mestrado em Gerontologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil. Área Técnica da Vigilância Epidemiológica na Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa (SMS), João Pessoa, Paraíba, Brasil.

⁵ Graduanda em Farmácia na Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil.

⁶ Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Docente na Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil. *E-mail:* gabriel.freitas@academico.ufpb.br

Introdução

As implicações da Covid-19 vão além da alta transmissibilidade e da sintomatologia inerente à sua fase aguda. Evidências sugerem que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode causar sequelas e debilidade funcional a longo prazo nos sistemas imunológico, neurológico, psicológico, cardíaco, vascular e pulmonar, tanto em indivíduos que tiveram quadro considerado grave, como nos casos leves e moderados da doença.⁽¹⁻⁶⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS), através de estudos realizados junto a especialistas, definiu esse evento como “condição pós-Covid-19”, com o início das manifestações geralmente três meses após a fase aguda da doença e sintomas que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.⁽⁷⁾

O mecanismo exato que causa ou propicia o aparecimento da condição ainda é desconhecido. Seu desenvolvimento pode estar associado ao processo hiperinflamatório causado pelo vírus no organismo dos infectados. Essa inflamação tem início nos pulmões, onde são liberadas citocinas que ganham a corrente sanguínea estimulando o mesmo movimento em outros tecidos e órgãos.⁽⁸⁾

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças presume que um a cada cinco adultos que tiveram a doença apresentam ou apresentaram a condição.⁽⁹⁾ No Brasil, estima-se que cerca de 1,5 milhão de indivíduos a manifestaram.⁽¹⁰⁾

Pesquisas têm demonstrado que, tanto os sintomas iniciais da doença, como os da condição pós-Covid-19, diferem entre as variantes do SARS-CoV-2, sobretudo àquelas que causaram maior impacto epidemiológico, denominadas “variantes de preocupação” (VOC, do inglês *Variant of Concern*).⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Foram identificadas cinco VOC que circularam ou ainda circulam no mundo: *Alpha* (VOC B.1.1.7), *Beta* (VOC B.1.351), *Gamma* (VOC P.1), *Delta* (VOC B.1.617) e *Ômicron* (VOC B.1.1.529 e suas linhagens descendentes). Todas associadas ao aumento de virulência, com alterações clínicas graves no curso da doença e, ainda, escape imuno-

lógico às vacinas disponíveis por possuírem alterações estruturais importantes capazes de modificar as características do vírus.⁽¹²⁾

Identificar os fatores de risco que podem ser contribuintes para o surgimento da condição pós-Covid-19 e, se essas manifestações ocorrem de maneira díspar a depender da VOC responsável pela infecção, poderá auxiliar no desenvolvimento de estratégias que visem sua evitabilidade, gerando hipóteses para um manejo clínico mais adequado durante a doença.

Este estudo teve como objetivo avaliar os fatores de risco associados à condição pós-Covid-19 em indivíduos residentes de João Pessoa, Paraíba, que foram infectados por VOC do SARS-CoV-2.

Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado em João Pessoa, Paraíba, a partir de dados secundários notificados entre 2021 e 2022.

A cidade de João Pessoa possui 63 bairros distribuídos em uma área de 211,04 km² e uma população estimada em 2022 de 833.932 habitantes.⁽¹³⁾ Sua rede municipal de saúde conta com 126 unidades de saúde da família (USFs), 4 unidades de pronto atendimento (UPAs) e 4 hospitais gerais. Juntos, esses estabelecimentos dispuseram 268 leitos, sendo 170 de unidades de tratamento intensivo (UTIs), para o atendimento de pacientes suspeitos ou confirmados de Covid-19.⁽¹⁴⁾

Foram incluídos todos os sujeitos maiores de 18 anos com diagnóstico para VOC do SARS-CoV-2 (CID10 B34.2) notificados nos bancos de dados secundários específicos para Covid-19 (e-SUS Notifica e SIVEP-Gripe) no período entre abril de 2021 e maio de 2022, e que aceitaram responder o questionário sobre as manifestações pós-Covid-19 aplicado de novembro de 2022 a janeiro de 2023.

As fontes de dados utilizadas para o estudo foram:

- I) Banco de dados com os resultados das análises genômicas das amostras sequenciadas;

- II) Banco de dados do Sistema de informação “e-SUS Notifica”;
- III) Banco de dados do Sistema de informação “SIVEP-Gripe”; e,
- IV) Banco de respostas do questionário sobre as manifestações pós-Covid-19.

O primeiro banco de dados é formulado pela Secretaria de Estado da Saúde (SES-PB) e o Laboratório Central de Saúde Pública da Paraíba (Lacen-PB), após sorteio e envio das amostras para sequenciamento genômico, sendo posteriormente disponibilizado à Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de João Pessoa para monitoramento. Nele constam os dados de identificação do paciente, data da coleta e a variante identificada na análise.⁽¹⁵⁾

Os bancos II e III são captados através do preenchimento pelos serviços de saúde ou autoridades sanitárias da notificação individual para Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória

Aguda Grave (SRAG), por meio do acesso aos sistemas de informação e-SUS Notifica e SIVEP-Gripe, respectivamente. Além dos dados de identificação e de contato do paciente, esses sistemas apresentam todas as informações acerca das manifestações ocorridas durante o evento e o desfecho atribuído ao caso.⁽¹⁴⁾

Por não existir integração entre tais sistemas de informação, se fez necessário reunir os bancos de dados dos dois sistemas supracitados para a busca de informações sobre os indivíduos que tiveram suas amostras sequenciadas.

Após a identificação dos casos, aplicou-se questionário semiestruturado para avaliação das condições pós-Covid-19. Esse, formulado a partir da consulta a outros estudos que avaliaram a condição pós-Covid-19.^(2,5-6,10,16-17) As perguntas e opções de respostas para os sinais/sintomas da condição foram classificadas de acordo com as dimensões observadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Caracterização das dimensões abordadas no questionário de autoavaliação das condições pós-Covid-19. João Pessoa, Paraíba, 2021-2022.

| Dimensões abordadas no questionário | |
|---|--|
| Manifestações séricas | Distúrbios de coagulação, trombose. |
| Manifestações neurológicas | Dor de cabeça persistente, tontura, perda de memória, visão embaçada, dificuldade de atenção/concentração. |
| Manifestações psicossociais | Ansiedade/pânico, depressão. |
| Manifestações cardíacas | Palpitação, arritmia, hipertensão. |
| Manifestações respiratórias e/ou pulmonares | Cansaço aos pequenos esforços, dispneia persistente, tosse persistente, dor ao respirar fundo, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar. |
| Manifestações motoras | Mialgia, dor ou queimor nas costas, dor ou inchaço nas articulações, tremores nos membros superiores e/ou inferiores, fraqueza muscular. |
| Manifestações metabólicas | Hipercolesterolemia, aumento de triglicérido, aumento de enzimas hepáticas, pré-diabetes, diabetes. |
| Manifestações dos sentidos | Anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia. |
| Manifestações gastrintestinais | Diarreia, náusea/vômito, dor abdominal. |
| Manifestações do sono | Insônia. |
| Outras manifestações | Febre persistente, queda de cabelo (alopecia), doença renal crônica. |

Fonte: os autores, 2023.

A coleta dos dados ocorreu por meio da plataforma *on-line* Google Forms, através do envio de *link* por *e-mail* após contato telefônico prévio.

O banco de dados final da pesquisa foi composto por um total de 36 variáveis. Foram consideradas como variáveis independentes ($n=22$) o perfil sociodemográfico (faixa etária, sexo e raça/cor), sinais e sintomas apresentados durante a doença (febre, tosse, coriza, cefaleia, dor de garganta, mialgia, ageusia/anosmia, astenia/inapetência, distúrbios gastrintestinais, dispneia/ $SpO_2 \leq 95\%$, e comorbidades), características do caso (tipo de caso, se hospitalização, permanência de hospitalização, uso de suporte ventilatório, necessidade de Unidade de Tratamento Intensivo [UTI], tempo de permanência em UTI), VOC identificada (*Delta*, *Gamma*, *Ômicron*) e o esquema vacinal contra a Covid-19 (não vacinado, ao menos uma dose de vacina).

Assumiu-se como variável dependente o desfecho entre os casos, sendo considerado “cura” para os indivíduos que apresentaram sintomas até 3 meses após a fase aguda da Covid-19, e “condição pós-Covid-19” para aqueles que relataram a persistência dos sintomas após 3 meses, assim categorizados de acordo com o estabelecido pela OMS.⁽⁷⁾

As demais variáveis ($n=13$) compuseram o questionário de autoavaliação sobre as condições pós-Covid-19, fundamentando a classificação do desfecho final para cada caso. Foram elas: manifestações apresentadas (séricas, neurológicas, psicossociais, cardíacas, respiratórias, motoras, metabólicas, sentidos, gastrintestinais, sono e outras); e tempo de persistência dos sintomas (não houve, 1 a 3 meses, 3 a 6 meses, 6 meses a 1 ano, mais de 1 ano).

Realizou-se a análise descritiva de todas as variáveis, expressas em frequências absoluta e relativa para as categóricas, além da média e do desvio padrão (DP) para as quantitativas discretas. A fim de responder o objetivo do estudo, foram aplicadas as técnicas estatísticas de regressão logística bivariada e multivariada.

A análise bivariada foi efetuada para verificar a associação entre a variável dependente

desfecho (0 = cura; 1 = condição pós-Covid-19) e as independentes, por meio de tabelas de contingência, sendo realizado o teste de qui-quadrado de Pearson (X^2). A medida de associação utilizada foi a *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). O teste de Wald foi empregado para verificar a significância dos coeficientes dentre as variáveis. Estabeleceu-se o p -valor do $X^2 \leq 0,20$ para a entrada no modelo multivariado, ordenada de forma hierárquica.⁽¹⁸⁾

O procedimento *Backward Stepwise* foi utilizado para obter o OR ajustado ao modelo multivariado, sendo considerado valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo. Aplicou-se o teste de Hosmer-Lemeshow para testar a bondade de ajuste ao modelo final.⁽¹⁸⁾ Todas as análises foram realizadas através do *software* R Studio versão 4.2.2.

Os aspectos éticos e legais desta pesquisa tiveram como base as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, e a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD 13.709/2018).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (CCM/UFPB), mediante o Parecer nº 5.733.138, e contou com a anuência da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de João Pessoa, Paraíba, para a cessão dos bancos de dados.

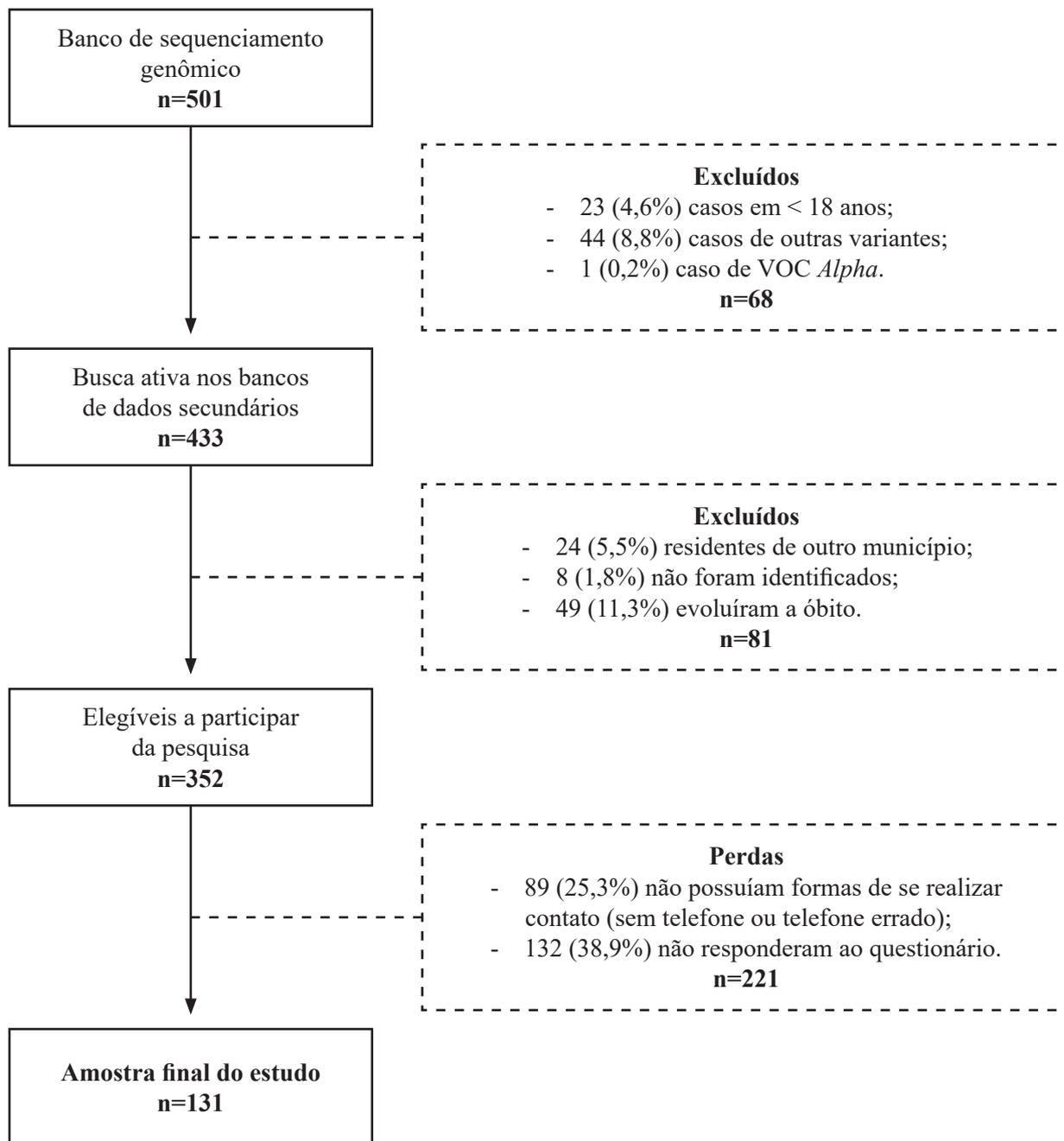
Resultados

O banco de dados de amostras sequenciais fornecido pela SMS de João Pessoa, Paraíba, possuía 501 registros. Foram excluídos 23 (4,6%) menores de 18 anos; 44 (8,8%) com resultado para variantes não categorizadas; 1 (0,2%) com resultado para VOC *Alpha*.

Após cruzamento com os bancos de dados do e-SUS Notifica e do SIVEP-Gripe, verificou-se que 24 (5,5%) não eram residentes de João Pessoa; 8 (1,8%) não estavam presentes nos bancos de dados secundários; e 49 (11,3%) haviam evoluído a óbito durante a fase aguda da doença, sendo excluídos da pesquisa.

Foram elegíveis 352 casos para participarem da pesquisa sobre as manifestações pós-Covid-19, contudo, não foi possível estabelecer contato prévio com 89 participantes (25,3%) por não possuírem telefone nas notificações, e 132 participantes (38,9%) não responderam ao questionário. A amostra final da pesquisa foi composta por 131 casos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de captação dos participantes da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, 2021-2022.



Fonte: os autores, 2023.

A Tabela 1 demonstra a análise descritiva do perfil dos participantes e das manifestações apresentadas durante a Covid-19. Prevaleceram o sexo feminino (n=73/56,0%), a faixa etária entre 40 e 59 anos (n=56/43,0%), e a raça/cor parda/preta (n=104/79,0%).

Tabela 1 - Análise descritiva dos casos e das suas manifestações durante a Covid-19. João Pessoa, Paraíba, 2021-2022.

| Perfil dos casos de Covid-19 | n | % | Média | Desvio padrão |
|--|----------|----------|--------------|----------------------|
| Sexo | | | | |
| Feminino | 73 | 56,0 | | |
| Masculino | 58 | 44,0 | | |
| Faixa etária | | | | |
| 18 a 39 anos | 49 | 37,0 | | |
| 40 a 59 anos | 56 | 43,0 | | |
| ≥ 60 anos | 26 | 20,0 | | |
| Raça/cor | | | | |
| Branca/Amarela | 27 | 21,0 | | |
| Parda/Preta | 104 | 79,0 | | |
| Sinais e sintomas presentes no evento | | | | |
| Tosse | 103 | 78,6 | | |
| Febre | 79 | 60,3 | | |
| Cefaleia | 74 | 56,5 | | |
| Dor de garganta | 66 | 50,4 | | |
| Coriza | 55 | 42,0 | | |
| Dispneia/Dessaturação | 34 | 26,0 | | |
| Mialgia | 20 | 15,3 | | |
| Ageusia/Anosmia | 20 | 15,3 | | |
| Distúrbios gastrintestinais | 9 | 6,9 | | |
| Astenia/Inapetência | 6 | 4,6 | | |
| Comorbidades | 19 | 14,5 | | |
| Tipo de caso | | | | |
| SG | 97 | 74,1 | | |
| Moderados e SRAG | 34 | 26,0 | | |
| Casos hospitalizados | 14 | 10,7 | | |
| Permanência de hospitalização (dias) | - | - | 11,4 | 7,4 |
| Uso de suporte ventilatório | 11 | 8,4 | | |
| Necessitaram de UTI | 7 | 50,0 | | |
| Permanência em UTI (dias) | - | - | 8,7 | 6,1 |
| VOC identificada | | | | |
| <i>Gamma</i> | 31 | 23,7 | | |
| <i>Delta</i> | 70 | 53,4 | | |
| <i>Ômicron</i> | 30 | 22,9 | | |
| Esquema vacinal | | | | |
| Não vacinado | 66 | 50,4 | | |
| Uma dose ou mais | 65 | 49,6 | | |

Fonte: os autores, 2023.

Tosse (n=103/78,6%), febre (n=79/60,3%) e cefaleia (n=104/56,5%) corresponderam aos sinais e sintomas mais apresentados no momento do evento, enquanto os distúrbios gastrintestinais (n=9/6,9%) e astenia/inapetência (n=6/4,6%) os com menores relatos.

A maioria dos casos foram de SG (n=97/74,1%). Uma proporção de 10,4% (n=14) precisou ser hospitalizada e, destes, 50,0% (n=7) necessitaram de cuidados em UTI.

A VOC *Delta* foi diagnosticada em 53,4% (n=70). Indivíduos não vacinados caracterizaram 50,4% (n=66) dos casos, enquanto 49,6% (n=65) apresentavam ao menos uma dose de vacina administrada anteriormente ao quadro de Covid-19 notificado.

Dentre as manifestações pós-Covid-19 relatadas (Tabela 2), destacaram-se as respiratórias (41,2%/n=54), as neurológicas (29,0%/n=38) e as psicossociais (20,6%/n=27). Ansiedade/depressão foi o diagnóstico médico prevalente na condição pós-Covid-19, abrangendo 13,0% (n=17).

Dos indivíduos que referiram manifestações, 26,7% (n=35) afirmaram que o tempo de permanência delas durou entre um e três meses, enquanto 16,0% (n=21) entre três e seis meses, 6,1% (n=8) de seis meses a um ano e 13,7% (n=18) mais de um ano, obedecendo a definição de condição-pós-Covid-19 proposta pela OMS. Dessa forma, foram classificados 35,9% (n=47) com o desfecho final de condição pós-Covid-19. Os dados estão dispostos na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2 - Análise descritiva dos casos mediante a apresentação de manifestações pós-Covid-19. João Pessoa, Paraíba, 2021-2022.

| Perfil das manifestações pós-Covid-19 | n | % |
|--|----------|----------|
| Tipo de manifestações apresentadas | | |
| Respiratórias | 54 | 41,2 |
| Neurológicas | 38 | 29,0 |
| Psicossociais | 27 | 20,6 |
| Motoras | 26 | 19,9 |
| Cardíacas | 21 | 16,0 |
| Sentidos | 16 | 12,2 |
| Sono | 12 | 9,2 |
| Séricas | 11 | 8,4 |
| Outras manifestações | 34 | 26,0 |
| Tempo de manifestações persistentes | | |
| Não houve | 37 | 28,2 |
| Menos de 1 mês | 12 | 9,2 |
| de 1 a 3 meses | 35 | 26,7 |
| de 3 a 6 meses | 21 | 16,0 |
| de 6 meses a 1 ano | 8 | 6,1 |
| mais de 1 ano | 18 | 13,7 |
| Diagnóstico médico de doenças crônicas pós-Covid-19 | | |
| Ansiedade/Depressão | 17 | 13,0 |
| Hipertensão | 8 | 6,1 |
| Diabetes | 3 | 2,3 |
| Outras | 11 | 8,4 |
| Desfecho dos casos analisados | | |
| Cura | 84 | 64,1 |
| Condição pós-Covid-19 | 47 | 35,9 |

Fonte: os autores, 2023.

As variáveis independentes que mostraram ter relação significativa com a condição pós-Covid-19 elencadas para compor os modelos multi-

variados foram: tosse, mialgia, astenia/inapetência, dispneia/dessaturação, comorbidades, hospitalização e a VOC *Gamma* do SARS-CoV-2 (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das variáveis independentes com p -valor $\leq 0,20$, apresentação da OR, IC95%, p -valor do teste X^2 , p -valor de Wald e equação da análise bivariada aplicada.

| Variáveis | Níveis | OR | p -valor X^2 | p -valor Wald | Equação | Ordem de entrada no modelo multivariado |
|---------------------------|----------------|-------------------|------------------|------------------|--------------------|---|
| Tosse | Não | - | - | - | - | 7 ^a |
| | Sim | 1,90 (0,77-5,21) | 0,180 | 0,1804 | 0,6444 + 1,340 x | |
| Mialgia | Não | - | - | - | - | 6 ^a |
| | Sim | 2,00 (0,76-5,29) | 0,158 | 0,1575 | 0,6931 + 1,413 x | |
| Astenia/ Inapetência | Não | - | - | - | - | 4 ^a |
| | Sim | 9,88 (1,53-192,5) | 0,039 | 0,0393 | 2,2906 + 2,060 x | |
| Dispneia/ Dessaturação | Não | - | - | - | - | 1 ^a |
| | Sim | 9,47 (3,98-24,3) | <0,001 | <0,001 | 2,2481 + 4,907 x | |
| Comorbidades | Não | - | - | - | - | 3 ^a |
| | Sim | 9,37 (3,13-34,9) | <0,001 | <0,001 | 2,2380 + 3,728 x | |
| Hospitalização | Não | - | - | - | - | 2 ^a |
| | Sim | 31,7 (5,97-588,8) | <0,001 | <0,001 | 3,4574 + 3,269 x | |
| VOC identificada | <i>Delta</i> | 0,52 (0,31-1,84) | 0,197 | 0,1971 | -0,6506 + 0,2518 x | 5 ^a |
| | <i>Gamma</i> | 2,33 (0,99-5,59) | 0,055 | 0,0549 | 0,8447 + 1,920 x | |
| | <i>Ômicron</i> | 0,48 (0,16-1,27) | 0,158 | 0,1581 | -0,7357 + -1,411 x | |

Legenda: OR: *Odds Ratio*; “-”: variáveis utilizadas como referência.

Fonte: os autores, 2023.

Durante a análise bivariada, a presença de ao menos uma dose de vacina contra a Covid-19 demonstrou menor chance na ocorrência da condição pós-Covid-19, apresentando OR bruto de 0,27 (IC95% 0,12-0,58/ p -valor $<0,001$). Já entre os não vacinados o OR foi de 3,64 (IC95% 1,6-7,8), mas o p -valor de X^2 foi de 0,23, e a variável não adentrou na análise multivariada.

Da mesma forma se comportaram as faixas etárias, no entanto de maneira escalonada, onde a faixa etária entre 18 e 39 anos apresentou um OR de 0,29 (IC95% 0,10-0,83); entre 40 e 59 anos um OR de 0,94 (IC95% 0,36-2,41); e entre os com ida-

de igual ou maior que 60 anos um OR igual a 1, apontando que a probabilidade de obter o desfecho entre os indivíduos dessa faixa etária foi o mesmo entre os indivíduos expostos e os não expostos à doença.

Na regressão logística multivariada, os modelos que melhor explicaram a associação à condição pós-Covid-19 foram o 1, o 3 e o 5 (Tabela 4). O modelo 5 foi escolhido como sendo o mais adequado para explicar a associação entre os fatores de risco na ocorrência do desfecho, demonstrando o melhor p -valor no teste de ajuste de modelos de Hosmer-Lemeshow (p -valor 0,896).

Tabela 4 - Modelos de regressão logística multivariada para os fatores associados ao pós-Covid-19.

| Variáveis explicativas | Níveis | Modelo simples OR | p-valor (X ²) | Backward Stepwise | | |
|---------------------------|----------------|-------------------|---------------------------|--|--|--|
| | | | | Modelo multivariado 1 OR p-valor (X ²) | Modelo multivariado 3 OR p-valor (X ²) | Modelo multivariado 5 OR p-valor (X ²) |
| Dispneia/ Dessaturação | Não | - | - | - | - | - |
| | Sim | 9,47 (3,98-24,3) | <0,001 | 2,24 (1,45-4,90) <0,001 | 7,16 (2,87-19,02) <0,001 | 8,13 (3,12-22,84) <0,001 |
| Comorbidades | Não | - | - | - | - | - |
| | Sim | 2,09 (1,19-3,87) | <0,001 | - | 5,64 (1,65-22,69) <0,001 | 4,50 (1,29-18,57) 0,023 |
| VOC | <i>Delta</i> | 0,52 (0,31-1,84) | 0,197 | - | - | 0,92 (0,43-2,95) 0,510 |
| | <i>Gamma</i> | 2,33 (0,99-5,59) | 0,055 | - | - | 3,14 (1,14-8,96) 0,047 |
| | <i>Ômicron</i> | 0,48 (0,16-1,27) | 0,158 | - | - | 0,56 (0,13-0,92) 0,050 |

Legenda: OR: *Odds Ratio*; “-”: variáveis utilizadas como referência.

Notas: Modelo multivariado 1 (desfecho + dispneia/dessaturação); Modelo multivariado 2 (Modelo 1 + hospitalização); Modelo multivariado 3 (Modelo 1 + comorbidades); Modelo multivariado 4 (Modelo 3 + astenia/inapetência); Modelo multivariado 5 (Modelo 3 + VOC); Modelo multivariado 6 (Modelo 5 + mialgia); Modelo multivariado 7 (Modelo 5 + tosse).

Fonte: os autores, 2023.

Os fatores associados à condição pós-Covid-19 em residentes de João Pessoa, Paraíba, foram: ter manifestado dispneia/dessaturação (p -valor <0,001/OR 8,13/IC95% 3,12-22,84), apresentar comorbidade prévia ao episódio de Covid-19 (p -valor 0,023/OR 4,50/IC95% 1,29-18,57), e ter sido infectado pela VOC *Gamma* (p -valor 0,047/OR 3,14/IC95% 1,14-8,96).

Ainda, avaliando o modelo ajustado por variante de preocupação, a VOC *Ômicron* revelou um menor risco ao aparecimento da condição pós-Covid-19 dentre os infectados (p -valor 0,023/OR 0,56/IC95% 0,13-0,92).

Discussão

Identificou-se que o perfil dos pacientes que desenvolveram a condição pós-Covid-19 está associado à apresentação de dispneia/dessaturação

durante o evento, presença de comorbidades prévias e infecção pela VOC *Gamma* do SARS-CoV-2. Apesar de existirem evidências de que a condição pós-Covid-19 atinja os casos considerados leves,⁽⁶⁾ aponta-se que os fatores de risco para o desenvolvimento desse quadro na população de João Pessoa, Paraíba, foi idêntico aos encontrados nos casos que evoluem para um desfecho grave ou fatal durante a fase aguda da doença.

O perfil sociodemográfico dos resultados elencados é condizente com o demonstrado entre os casos de Covid-19 no território brasileiro. De maneira geral, a doença atinge mais mulheres, indivíduos pardos e adultos. O mesmo já não foi observado ao estratificar os óbitos, que, de acordo com os dados apresentados pelo governo brasileiro, acomete mais indivíduos do sexo masculino e idosos.⁽¹⁹⁾ Dessa forma, ao realizar as buscas por indivíduos que sobreviveram à doença para avaliar

a condição pós-Covid-19, verificou-se maior proporção no sexo feminino e em menores de 60 anos, mas não houve significância estatística ao relacionar tais características com o desfecho estudado.

Miranda e colaboradores (2022)⁽²⁰⁾ identificaram perfil semelhante ao acompanharem pacientes ambulatoriais e hospitalizados acometidos por Covid-19. De sua amostra, 50,8% apresentaram manifestações pós-Covid-19, sendo 63,3% do sexo feminino e 55,8% menores de 60 anos.

Estudo conduzido no Reino Unido em 2022 que avaliou possíveis fatores de risco para a condição pós-Covid-19, constatou associação entre sexo feminino (OR=2,0/IC95% 1,2-3,4), comorbidades (OR=3,4/IC95% 1,2-9,8), e identificou que os participantes com mais de 60 anos possuíam risco diminuído de desenvolver a condição pós-Covid-19.⁽²¹⁾

Embora em menores números quando comparadas às proporções de diagnósticos por VOC, a infecção pela *Gamma* demonstrou ser um dos fatores de risco para a condição pós-Covid-19.

Ela, responsável pelo colapso do sistema de saúde em Manaus, Amazonas, e por impulsionar a terceira onda de casos e óbitos em todo o território brasileiro,⁽²²⁾ também foi descrita como causa de condição pós-Covid-19 em um indivíduo que desenvolveu manifestações neurológicas ao longo de 18 semanas. Esse, estava totalmente vacinado contra a Covid-19 à época e, durante a fase aguda da doença, seus sintomas foram considerados leves (febre, cefaleia, coriza e tosse). Porém, passou a apresentar visão turva e cefaleia persistente, necessitando de cuidados especializados em seu tratamento.⁽²³⁾

Observa-se que a VOC *Ômicron*, ao ser associada a condição pós-Covid-19, apresentou menor fator de risco dentre as variantes de preocupação analisadas.

Estudos que avaliaram a condição pós-Covid-19 na VOC *Ômicron* identificaram a diminuição na prevalência das manifestações em cerca de 25% quando comparadas as que circularam anteriormente, inferindo que o vírus esteja perdendo expressividade na sua evolução.^(10,24)

Ao ser comparada epidemiologicamente com a onda provocada pela VOC *Gamma* no mundo, a *Ômicron*, apesar de apresentar mais mutações, teve uma demonstração clínica mais leve e um número inferior de vítimas fatais.⁽²⁵⁻²⁶⁾

A não identificação de resultados acerca da VOC *Beta* nessa pesquisa se deu pelo fato de que no primeiro ano da pandemia não eram realizados sequenciamentos genômicos para o SARS-CoV-2 em larga escala no Brasil, e a mesma não foi detectada geneticamente no país.⁽²⁷⁾

A caracterização com a finalidade de vigilância genômica passou a ser realizada a partir de abril de 2021, mas com número limitado de amostras semanais por estado, dificultando a identificação das VOC em circulação no território nacional. Foi a partir do aumento exponencial dos casos de Covid-19 em Manaus, que o Ministério da Saúde implantou a Vigilância Genômica do SARS-CoV-2, com maior envio de amostras a serem sequenciadas para que pudessem observar e ter controle sobre as variantes e mutações que estivessem sendo detectadas no país.⁽²⁷⁾

A VOC *Delta* entrou em território brasileiro em junho de 2021,⁽¹²⁾ sendo possível identificar um número maior de contaminados com seu diagnóstico dentre o período analisado. Na ocasião, apenas idosos maiores de 70 anos já haviam recebido ao menos uma dose da vacina, justificando a proporção de 50,4% de não vacinados encontrada.

Pesquisas recentes têm demonstrado que a vacinação contra a doença reduz a aparição das manifestações duradouras após a Covid-19.^(24,28-29) O mesmo foi observado quando realizada a análise bivariada ao adicionar a presença de pelo menos uma dose de vacina em associação ao desfecho, comportando-se como um fator de proteção contra a condição pós-Covid-19.

Trabalho que avaliou a variedade e a gravidade da condição pós-Covid-19 antes e depois da vacina, identificou a redução da sintomatologia em 57,9% dos indivíduos vacinados.⁽²⁹⁾ Um estudo prospectivo observou que a probabilidade de desenvolver a condição pós-Covid-19 nos vacinados

foi 12,8% menor que naqueles que não haviam recebido qualquer vacina.⁽²⁸⁾

Portanto, as campanhas de vacinação são o mecanismo-chave para a evitabilidade não só das formas graves da doença, mas também das manifestações persistentes após a fase aguda e da condição pós-Covid-19.

As altas proporções de manifestações respiratórias e neurológicas pós-Covid-19 encontradas são justificadas pelo desenho clínico já bem elucidado da Covid-19, principalmente nos casos hospitalizados. Tais manifestações são identificadas em cerca de 30% dos indivíduos com a condição pós-Covid-19.⁽²⁰⁾

Todavia, chama atenção 20,6% dos casos relatarem manifestações psicossociais (ansiedade/depressão) por mais de 12 semanas após a fase aguda da doença, incluindo 12,3% que afirmam ter diagnóstico médico desta condição. Tal comportamento vem sendo abordado em pesquisas recentes e merece maiores esclarecimentos quanto aos mecanismos que podem ser adjacentes ou contribuintes para sua aparição, como o medo, a falta de qualidade do sono e o transtorno de estresse pós-traumáticos.⁽¹⁰⁾

Em busca de respostas para essas questões, um estudo realizado na França identificou regiões hipometabólicas e lesões cerebrais através de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) em pacientes com queixa de confusão mental e ansiedade pós-Covid-19. Esses resultados levaram à hipótese da ocorrência de uma neuroinflamação tardia para que os pacientes manifestassem esses sintomas específicos persistentes, e não apenas a questão psicossocial.⁽³⁰⁾

Aponta-se como limitação deste estudo o uso de dados secundários, que estão fora do controle dos pesquisadores e cuja qualidade do preenchimento das notificações pode resultar na perda de dados importantes. Tais fatos podem acarretar na perda da oportunidade de coleta de informações, minimizando as proporções gerais e riscos na população. Ainda, salienta-se o viés relacionado à memória, o que pode subestimar as manifestações ocorridas no pós-Covid-19 relatadas. Para diminuir

seus efeitos, o questionário foi desenvolvido com questões fechadas sem obrigatoriedade de resposta, e abertas, possibilitando ao entrevistado expor seus sintomas à sua maneira.

Identificamos os fatores de risco associados à condição pós-Covid-19 em residentes da cidade de João Pessoa, na Paraíba: presença de dispneia/dessaturação durante a doença, comorbidades preexistentes e ter sido infectado(a) pela VOC *Gamma* do SARS-CoV-2; bem como, colocamos à mostra aqueles que podem ser protetores: estar vacinado e a infecção pela VOC *Ômicron*, que, apesar da alta quantidade de mutações e elevada capacidade de transmissão, demonstrou menor gravidade quando comparada às variantes de preocupação que circularam anteriormente no mundo.

Referências

- 1 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates archive [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/situation-reports-archive>.
- 2 Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alz Res Therapy*. 2020]. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
- 3 Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire A, Fusar-Poli P, *et al*. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7: 611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
- 4 Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffman J, *et al*. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.

- 5 Potus F, Mai V, Lebret M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, Lajoie AC, *et al.* Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19 *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:L277-L88. doi: 10.1152/ajplung.00195.2020.
- 6 Xia L, Chen J, Friedemann T, Yang Z, Ling Y, Liu X, *et al.* The course of mild and moderate COVID-19 infections-the unexpected long-lasting challenge. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:1-7. doi: 10.1093/ofid/ofaa286.
- 7 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2022 Sep 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition?gclid=Cj0KCQiA14WdBhD8ARIsANao07hMdHsrTk7dtGMMGNWOBUS4lmsFV-LD8hO8CSWIq8433jWZrOLVvsYMaAtKm-EALw_wcB](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition?gclid=Cj0KCQiA14WdBhD8ARIsANao07hMdHsrTk7dtGMMGNWOBUS4lmsFV-LD8hO8CSWIq8433jWZrOLVvsYMaAtKm-EALw_wcB).
- 8 Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, *et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine.* 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
- 9 Centers of Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): symptoms of Coronavirus [Internet]. Georgia: CDC; 2020 [cited 2022 Dec 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
- 10 Fernández-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, Velasco JV, Ocampo MJ, Henry BM, *et al.* Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses.* 2022;14(12):2629. doi: 10.3390/v14122629.
- 11 Spinicci M, Graziani L, Tilli M, Nkurunziza J, Vellere I, Borchì B, *et al.* Infection with SARS-CoV-2 variants is associated with different long COVID phenotypes. *Viruses.* 2022; 14(11):2367. doi: 10.3390/v14112367.
- 12 World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Geneva; WHO; 2022 [cited 2022 Nov 25]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- 13 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022 [citado 2022 ago 22]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pb/joao-pessoa/panorama>.
- 14 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 - COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (MS); 2022 [citado 2022 set 11]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/coronavirus/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19_2021.pdf/view.
- 15 Paraíba. Secretaria de Estado da Saúde. Confirmação da circulação comunitária da variante Delta (B.1.617.2) na Paraíba [Internet]. João Pessoa: Secretaria de Estado; 2021 [citado 2022 set 10]. (Nota Informativa nº 06). Disponível em: <https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/profissionais-de-saude/boletins-e-notas-tecnicas>.
- 16 Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27, 601-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- 17 Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, *et al.* Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89-95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023.
- 18 Hoffman, JP. Regression models for categorical, count, and related variables: an applied approach. Oakland: University of California Press; 2016. doi: 10.1525/9780520965492.
- 19 Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with

- COVID-19 in a multistate health care systems Network-United States. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69:993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
- 20 Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA, *et al.* Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116:1007-14. doi: 10.1093/trstmh/trac030.
- 21 Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, *et al.* Characteristics and impact of Long Covid: findings from an online survey. *PLoS One.* 2022;17:e0264331. doi: 10.1371/journal.pone.0264331.
- 22 Campos KR, Sacchi CT, Abbud A, Caterino-de-Araujo A. SARS-CoV-2 variants in severely symptomatic and deceased persons who had been vaccinated against COVID-19 in São Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2021;45:e126. doi: 10.26633/RPSP.2021.126.
- 23 Penetra SLS, Silva MFB, Resende P, Pina-Costa A, Santos HFP, Guaraldo L, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome after reinfection and vaccine breakthrough by the SARS-CoV-2 Gamma variant in Brazil. *Int J Infect Dis.* 2022;114:58-61. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.048.
- 24 Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta *versus* omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2022;399:2263-4. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
- 25 Lippi G, Nocini R, Henry BM. Analysis of online search trends suggests that SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant causes different symptoms. *J Infect.* 2022;84(5):e76-e. doi: 10.1016/j.jinf.2022.02.011.
- 26 Hernández-Aceituno A, García-Hernández A, Larumbe-Zabala, E. COVID-19 long-term sequelae: Omicron *versus* Alpha and Delta variants. *Infect. Dis. Now.* 2023;53:104688. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104688.
- 27 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância Genômica do vírus SARS-CoV-2 no âmbito da SVS/MS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2022 set 10]. Disponível: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/vigilancia-genomica-do-virus-sars-cov-2>.
- 28 Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, *et al.* Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community-based cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069676. doi: 10.1136/bmj-2021-069676.
- 29 Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The impact of COVID vaccination on symptoms of long COVID: an international survey of people with lived experience of long COVID. *Vaccines.* 2022;10:652. doi: 10.3390/vaccines10050652.
- 30 Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x.

Recebido em: 14 out. 2024

Aceito em: 28 nov. 2024

