



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Rodrigo de Macedo Couto

**Óbito por condições posteriores à COVID-19 no Brasil: um estudo descritivo,
2020-2023.**

Florianópolis

2024

Rodrigo de Macedo Couto

**Óbito por condições posteriores à COVID-19 no Brasil: um estudo descritivo,
2020-2023.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Alexandra Crispim Boing

Florianópolis

2024

Couto, Rodrigo de Macedo

Óbito por condições posteriores à COVID-19 no Brasil:
um estudo descritivo, 2020-2023 / Rodrigo de Macedo
Coorientadora, Alexandra Crispim Boing, 2024.

76 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. SARS-CoV-2. 3. condições pós-
covid. 4. óbito. I. Boing, Alexandra Crispim. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

Rodrigo de Macedo Couto

Óbito por condições posteriores à COVID-19 no Brasil: um estudo descritivo, 2020-2023

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 10 de julho de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Paulo Roberto Barbato (membro titular)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Jaqueline Costa Lima (membro titular)
Universidade Federal de Mato Grosso

Prof.^a Dr.^a Marta Inez Machado Verdi (membro suplente)
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Ana Luiza de Lima Curi Hallal
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof.^a Dr.^a Alexandra Crispim Boing
Orientadora

Florianópolis, 2024.

Dedico esta dissertação àqueles que me apoiaram, incentivaram e inspiraram ao longo desta jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Iniciar esta seção de agradecimentos é uma oportunidade para expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação.

Primeiramente, gostaria de agradecer a Patrícia Rodrigues Sanine, uma amiga que me incentivou a começar este segundo mestrado. Já mestre e doutor, encarei a loucura de iniciar um novo mestrado. Motivações nunca me faltaram, pois gosto de estudar, mas queria, sobretudo, me aproximar mais da saúde coletiva.

Agradeço ao meu noivo, Daniel Gonçalves do Santos, que teve muita paciência durante todo o processo e me apoiou sempre que eu precisava. Seu suporte incondicional foi essencial para que eu pudesse seguir adiante com tranquilidade.

Meus sinceros agradecimentos vão também aos meus pais, Maria Lúcia de Macedo e Nilo Sérgio Pereira do Couto, que sempre me apoiaram desde criança. Vocês são a base de tudo que conquistei até hoje.

Agradeço à minha irmã, Natália de Macedo Couto, por suas constantes palavras de incentivo e apoio. Sua presença em minha vida é uma fonte de força e motivação.

Aos novos amigos que fiz ao longo desta jornada, meus colegas de mestrado e doutorado do PPGSC-UFSC da turma 2022, meu muito obrigado. Não vou citar nomes para não correr o risco de esquecer alguém, mas saibam que cada um de vocês foi importante nessa trajetória.

Agradeço aos membros da minha banca de qualificação, Ludmila Macêdo Naud e Ana Paula Muraro por todas as valiosas dicas na etapa de preparação do projeto de pesquisa.

Por fim, agradeço à minha orientadora, Alexandra Crispim Boing. Alexandra sempre foi muito compreensiva e humana. Agradeço por sua orientação, paciência e pela parceria que construímos. Tenho certeza de que esta será apenas a primeira de muitas colaborações futuras com minha nova colega epidemiologista. Nova parceira acadêmica adicionada com sucesso!

A todos, meu mais sincero muito obrigado.

RESUMO

A covid-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, caracterizada por alta transmissibilidade e distribuição global. Algumas pessoas podem desenvolver manifestações clínicas persistentes após a infecção, denominadas condições pós-covid, afetando diversos sistemas do corpo. Estima-se que até 45% dos casos possam ser afetados pelas condições pós-covid. Entretanto, a variedade de sintomas dificulta a identificação de possíveis mecanismos explicativos para o desenvolvimento das condições pós-covid. Além disso, pouco se sabe sobre a magnitude dos óbitos e quais comorbidades podem contribuir para a ocorrência do desfecho. Assim, este estudo teve como objetivo identificar os óbitos por condições pós-covid no Brasil no período de 2020 a 2023 e descrever as causas consequenciais e contribuintes. Delineou-se um estudo epidemiológico observacional transversal utilizando registros do Sistema de Informações de Mortalidade do Sistema Único de Saúde brasileiro. Os óbitos por condições pós-covid foram identificados utilizando os códigos CID-10 B94.8 e U09.9. Entre 2020 e 2023, foram notificados 6.911.833 óbitos no Brasil. Desses, 5.017 (0,7%) estavam relacionados a condições pós-covid. O pico ocorreu no 2º trimestre de 2021, com uma queda média de 28% nos trimestres subsequentes. A maior taxa de mortalidade foi na região Centro-Oeste, exceto em 2020, quando a maior taxa foi na região Norte. Tocantins teve as maiores taxas anuais de mortalidade, exceto em 2021, quando o Espírito Santo registrou o maior número. A maioria dos óbitos ocorreu entre pessoas brancas, idosos e pessoas com maior escolaridade. As causas consequenciais mais comuns foram septicemia (42,9%) e eventos respiratórios (52,8%). Entre as causas contribuintes, destacou-se o diabetes mellitus (20,5%). O estudo revela um número importante de óbitos por condições pós-covid-19 no Brasil, evidenciando variações regionais e diferenças sociodemográficas marcantes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; condições pós-covid; óbito.

ABSTRACT

Covid-19 is an acute respiratory disease caused by SARS-CoV-2, with high transmissibility and global distribution. Some people may develop persistent clinical manifestations after infection, called post-covid conditions, affecting several body systems. It is estimated that up to 45% of cases may be affected by post-Covid conditions. However, the variety of symptoms makes it difficult to identify possible explanatory mechanisms for the development of post-covid conditions. Furthermore, little is known about the magnitude of these deaths and which comorbidities may contribute to the occurrence of death. Therefore, this study aims to identify deaths due to post-covid conditions in Brazil in the period from 2020 to 2023 and describe the consequent and contributing causes. A cross-sectional observational epidemiological study was designed using records from the Brazilian Mortality Information System from Sistema Único de Saúde. Deaths from post-covid conditions were identified using ICD-10 codes B94.8 and U09.9. Between 2020 and 2023, 6,911,833 deaths were identified in Brazil. Of these, 5,017 (0.7%) were related to post-covid conditions. The peak occurred in the 2nd quarter of 2021, with an average drop of 28% in subsequent quarters. The highest mortality rate was in the Central-West region, except in 2020, when the highest rate was in the North region. Tocantins had the highest annual mortality rates, except in 2021, when Espírito Santo recorded the highest number. The majority of deaths occurred in white people, the elderly and people with greater education. The most common consequential causes were septicemia (42.9%) and respiratory events (52.8%). Among the contributing causes, diabetes mellitus prevailed (20.5%). The study reveals an important record of deaths due to post-covid-19 conditions in Brazil, with regional variations and significant sociodemographic differences.

Keywords: SARS-CoV-2; post-covid conditions; death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Linha do tempo da covid-19 no Brasil, 2020-2023.....	22
Figura 2 – Vias de transmissão dos principais coronavírus entre animais e o homem.....	25
Figura 3 – Fisiopatologia da covid-19.....	29
Figura 4 – Óbitos por todas as causas e óbitos por condições posteriores à COVID-19 identificados no estudo. Brasil, 2020-2023.....	55
Figura 5 – Óbitos por condições posteriores à COVID-19 conforme trimestre de notificação. Brasil, 2020-2023.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação dos casos de covid-19 quanto a severidade.....	28
Quadro 2 – Manifestações clínicas mais comuns das condições pós-covid	31
Quadro 3 – Drogas utilizadas no tratamento da covid-19.....	37
Quadro 4 – Fatores associados à mortalidade por covid-19.....	44
Quadro 5 – Códigos utilizados para identificação dos óbitos por condições pós-covid.....	51
Quadro 6 – Variáveis do estudo.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos e óbitos de covid-19. Brasil, 2020- março de 2024.....	41
Tabela 2 – Óbitos e taxa de mortalidade por condições posteriores à covid-19 no Brasil, regiões e estados. Brasil, 2020-2023.....	58
Tabela 3 – Óbitos por condições posteriores à COVID-19 e óbitos por outras causas conforme sexo, raça/cor, faixa etária e escolaridade. Brasil, 2020-2023.....	60
Tabela 4 – Causas sequenciais e contribuintes aos óbitos por condições posteriores à COVID-19. Brasil, 2020-2023.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção primária à saúde
CID-10	10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CLIA	Quimioluminescência
Daent	Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis
Datasus	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ELISA	Ensaio imunoenzimático
e-SUS VE	e-SUS Vigilância Epidemiológica
ESPII	Emergência de saúde pública de importância internacional
ESPIN	Emergência em saúde pública de importância nacional
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNO	Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra a covid-19
RBD	Teste para detecção de anticorpos neutralizantes
REDCap	Research Electronic Data Capture
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
Secovid	Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à covid-19
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SG	Síndrome gripal
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VOC	Variante de preocupação
VOI	Variante de interesse

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	CONTEXTO HISTÓRICO DA COVID-19.....	18
2.2	ETIOLOGIA.....	23
2.3	TRANSMISSÃO DA COVID-19.....	26
2.4	PATOGENIA E CLÍNICA DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID 26	
2.5	DIAGNÓSTICO DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID.....	31
2.6	VIGILÂNCIA GENÔMICA DA COVID-19.....	34
2.7	TRATAMENTO E MANEJO CLÍNICO DA COVID-19 E CONDIÇÕES PÓS- COVID 36	
2.8	EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID.....	39
2.8.1	Fatores determinantes e condicionantes para casos e óbitos por covid-19 e condições pós-covid.....	41
2.9	PREVENÇÃO E CONTROLE DA COVID-19 E CONDIÇÕES PÓS-COVID 46	
3	OBJETIVOS.....	48
3.1	OBJETIVO GERAL.....	48
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
4	METODOLOGIA.....	49
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	49
4.2	ÁREA DE ESTUDO.....	49
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	49
4.4	SELEÇÃO DOS CASOS.....	50
4.4.1	Critérios de inclusão.....	50
4.4.2	Critérios de exclusão.....	50
4.5	DEFINIÇÕES E CONCEITOS.....	50
4.6	CODIFICAÇÃO UTILIZADA NAS CONDIÇÕES PÓS-COVID.....	51
4.7	VARIÁVEIS DE ESTUDO E FONTES DOS DADOS.....	52
4.8	CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS.....	53
4.8.1	Análise de dados.....	53
4.8.2	Cálculo da taxa de mortalidade.....	54

4.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	54
5	RESULTADOS.....	55
6	DISCUSSÃO.....	62
7	CONCLUSÃO.....	66
	REFERÊNCIAS.....	67
	ANEXO A – ATUAL MODELO DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO.....	77

1 INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (covid-19) causada pelo SARSCoV-2 tem demonstrado um amplo espectro de manifestações clínicas, desde infecções assintomáticas até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), podendo levar a morte (LAI et al., 2021). Este tema tem sido amplamente discutido, e diversos estudos têm descrito e identificado vulnerabilidades relacionadas à infecção, bem como fatores associados com desfechos mais graves (BOSERUP et al., 2020).

Por outro lado, pouca atenção tem sido dada às condições pós-covid, também conhecida como covid longa. Define-se como condições pós-covid como uma condição clínica na qual pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, podem apresentar sintomas novos, persistentes ou recorrentes, que continuam a afetá-las mesmo após a recuperação inicial da infecção aguda e que não podem ser explicados por uma condição prévia à infecção viral (MILL & POLESE, 2023). Esses sintomas podem durar semanas ou meses, podendo afetar várias áreas do corpo. Já foram descritas mais de 50 sequelas de curto, médio e longo prazo (LOPEZ-LEON et al., 2021).

Embora as condições pós-covid-19 sejam mais frequentes em pacientes que desenvolveram a forma grave da doença, especialmente aqueles que necessitaram de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI), é importante ressaltar que as manifestações podem ocorrer independentemente da gravidade da infecção (AYOUBKHANI et al., 2021; SUDRE et al., 2021).

Desde o início da pandemia em 2020, até março de 2024, foram confirmados 38.743.918 casos e 711.380 óbitos em todo o Brasil (BRASIL, 2024), caracterizando o país como um dos mais acometidos pela covid-19 no mundo. Estimativas internacionais indicam que, cerca de 30 a 45% dos casos são afetados pelas condições pós-covid (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2021; O'MAHONEY et al., 2022). Assim, presume-se que o Brasil tenha uma carga importante desta condição, apesar de não haver dados nacionais robustos, sobretudo os referentes aos óbitos.

Uma metanálise de 76 estudos revelou que os sintomas mais frequentemente reportados incluem fadiga (37,8%), desconforto pós-esforço (35,5%), distúrbios do sono (25,2%), dispneia (23,4%), ansiedade (21,7%), confusão

mental (13,4%), depressão (13,1%), dificuldade de se concentrar (13,1%) e alterações do paladar (11,2%) (KUODI et al., 2023).

A variedade de sintomas dificulta a identificação de possíveis mecanismos explicativos para o desenvolvimento das condições pós-covid. Diversas hipóteses têm sido levantadas, incluindo desregulação do sistema imune, persistência prolongada do vírus, instalação ou agravamento de estado inflamatório crônico ou ainda que os sintomas seriam secundários a lesões em órgãos específicos afetados pelo vírus, incluindo sistema nervoso, coração/vasos sanguíneos, rins, etc. (CASTANARES-ZAPATERO et al., 2022).

Neste contexto além da carga de doença, a mortalidade por condições pós-covid precisa ser uma preocupação crescente entre os profissionais de saúde e pesquisadores. A princípio, o risco de óbito aumenta de acordo com a gravidade da infecção aguda por covid-19 (ou seja, se os pacientes foram hospitalizados ou internados em terapia intensiva) (AL-ALY et al., 2021). Além disso, essa maior chance de óbito ocorre em até 6 (AL-ALY et al., 2021) ou até 12 meses (MAINOUS III et al, 2021) após a internação. Uma revisão sistemática recente com metanálise consolidou diferentes taxas de mortalidade em vários países no mundo, encontrando que 7,4% (variação de 4,9 a 11,2%) dos casos que desenvolvem sequelas da covid-19 culminam com o óbito (MUTHUKA et al., 2023).

No Brasil até junho de 2024 existia um estudo publicado, que revelou importante registro de número de óbitos causados por condições posteriores à covid-19 em 2021, evidenciando diferenças em relação às características sociodemográficas. Essa pesquisa apontou a importância de se considerar a mortalidade por essa causa ao avaliar o impacto da covid-19 na saúde da população, transcendendo a mera estimativa da mortalidade na fase aguda (MURARO et al., 2023).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA COVID-19

A pandemia de covid-19 representa um evento histórico significativo, que promoveu alterações substanciais na vida das pessoas ao redor do mundo. Sua origem foi registrada em dezembro de 2019 em Wuhan, China, quando as autoridades locais relataram casos de pneumonia de causa desconhecida (ZHOU et al., 2020). Os primeiros casos foram inicialmente ligados a um mercado de frutos do mar e animais vivos, o que levantava a hipótese de uma origem zoonótica (HELMY et al., 2020). Em janeiro de 2020, o vírus foi identificado como um novo coronavírus, posteriormente denominado SARS-CoV-2 (ZHOU et al., 2020). O vírus se espalhou rapidamente para outros países por meio de viagens internacionais, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar oficialmente uma emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII) (LAI et al., 2020; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

A pandemia foi decretada em 11 de março de 2020, em um cenário com mais de 110 mil casos distribuídos em 114 países (CUCINOTTA e VANELLI, 2020). No final de março, havia mais de 850 mil casos e 40 mil mortes em todo o mundo. Três anos após o início da pandemia, em março de 2023, contabilizam-se mais de 670 milhões de casos e 6,8 milhões de óbitos em todo o mundo (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022).

Desde então, a pandemia da covid-19 exerceu um impacto abrangente sobre quase todos os domínios da vida em escala global. As medidas para conter a propagação do vírus, como o distanciamento físico, o uso de máscara e o fechamento de empresas, escolas e fronteiras, causaram impacto na economia, na educação e na saúde da população (AQUINO et al., 2020). A pandemia também colocou uma pressão sem precedentes sobre os sistemas de saúde, especialmente em países onde os recursos já eram limitados antes do início da pandemia. Além disso, o surgimento de novas variantes do vírus tem mantido os profissionais de saúde e os pesquisadores em alerta, já que as variantes podem ser mais transmissíveis e potencialmente menos sensíveis às vacinas (HAMID et al., 2020).

O Ministério da Saúde do Brasil declarou emergência em saúde pública de importância nacional (ESPIN) em 3 de fevereiro de 2020, devido à necessidade de

se estabelecer um plano oportuno de resposta à emergência instalada e de se adotar medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública (BRASIL, 2020a). Pouco tempo depois, em 26 de fevereiro de 2020, houve a primeira notificação de caso confirmado. Já o primeiro óbito ocorreu 12 de março de 2020 (LORENZ et al., 2021). Em 20 de março de 2020, o Ministério da Saúde declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (BRASIL, 2020b).

Nesse momento o Brasil não contava com uma concordância na tomada de medidas, marcado por uma disputa política entre os governos estaduais e o federal. Além disso, havia muita desinformação disseminada que desencorajava a população ao respeito de regras de distanciamento físico. Tal conjuntura suscitou uma série de práticas que, por sua vez, facilitaram a maior disseminação do vírus, acarretando um número maior de contaminados e mortes (FIOCRUZ, 2022). Diante disso, em 22 de maio de 2020 o Brasil se tornou o segundo país com mais casos de covid-19 no mundo, atrás apenas dos Estados Unidos, tornando-se um dos epicentros da pandemia no mundo. Um mês depois, em 19 de junho, o Brasil registra mais de 1 milhão de casos confirmados de covid-19, e em 8 de agosto, o Brasil ultrapassa 100 mil mortes por covid-19 (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022).

Somente em 17 de janeiro de 2021, o Brasil iniciou seu Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra a covid-19 (PNO), com a aplicação da Coronavac, desenvolvida pelo laboratório chinês Sinovac em parceria com o Instituto Butantan (FLEURY e FAVA, 2022). Inicialmente, havia um pequeno número de doses disponíveis (6,2 milhões), o que levou o governo a priorizar grupos específicos para vacinação. Somente a partir de março o país conseguiu um volume suficiente para acelerar o processo de vacinação (27,5 milhões). Esse avanço, contudo, não ocorreu com quantidade e velocidade necessárias para impedir o rápido crescimento e grande número de casos, internações e óbitos, bem como a crise e colapso do sistema de saúde, que atingiu o país entre março e junho (FIOCRUZ, 2022).

Na sequência, em 28 de janeiro de 2021, foram identificadas mutações no estado do Amazonas, classificando a nova variante como P.1 da linhagem B.1.1.28 (AMAZONAS, 2021). Por volta de 01 de abril, o Brasil superava 3.800 mortes nas últimas 24 horas, desenhando o auge da segunda onda (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022). Em 10 de maio de 2021, por meio do Decreto nº 10.697, o

Ministério da Saúde instituiu a Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à covid-19 (Secovid), com o propósito de coordenar as ações de enfrentamento à Emergência em Saúde Pública em decorrência da pandemia do novo Coronavírus (BRASIL, 2021a).

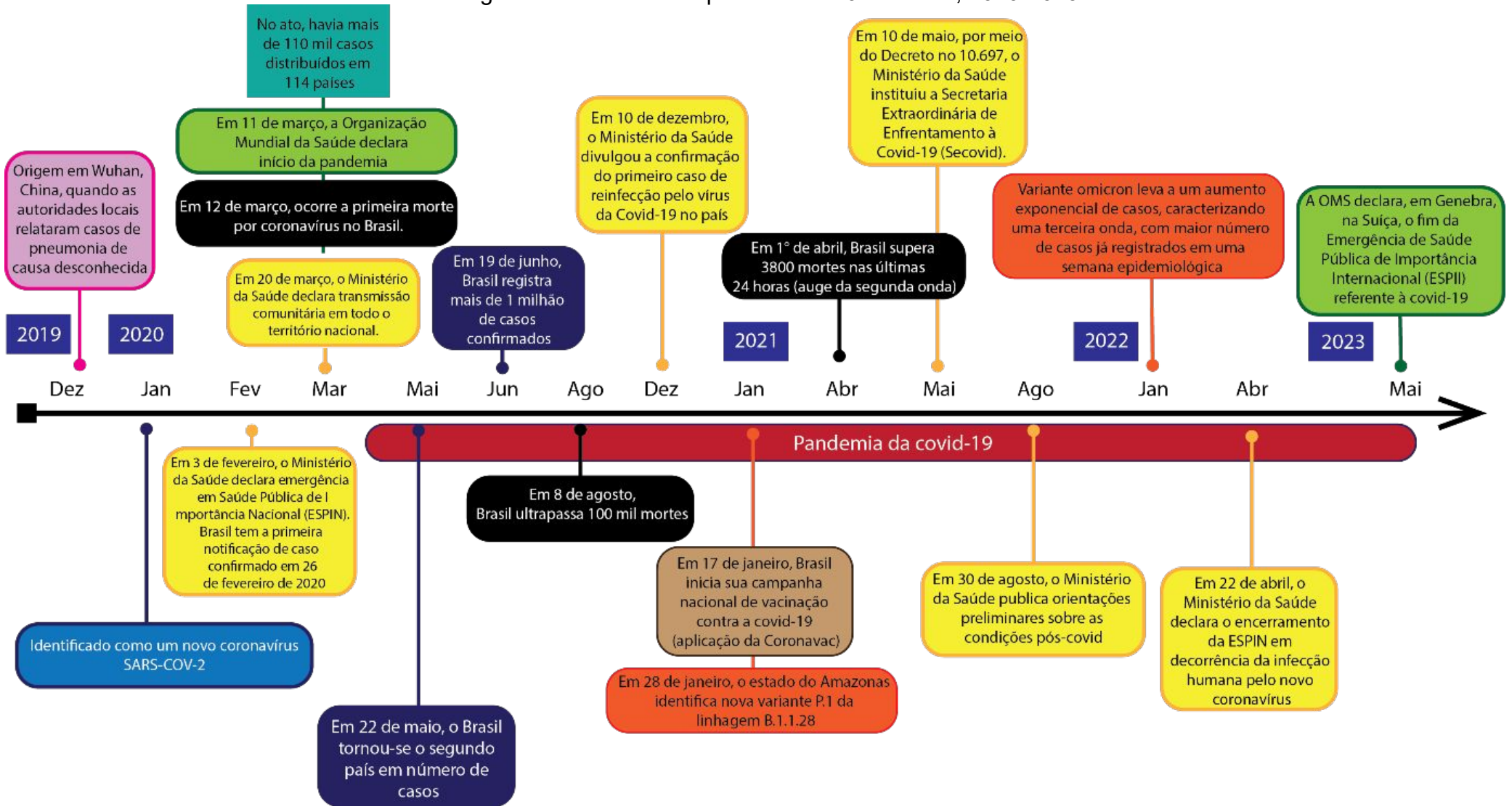
Embora a maioria dos pacientes que foram infectados com SARS-CoV-2 evoluam para melhora clínica após a fase aguda da doença, alguns indivíduos começaram a apresentar condições clínicas novas, recorrentes ou persistentes a partir de quatro semanas após a infecção. Aos poucos, os profissionais de saúde verificaram que estas condições ocorriam tanto em pacientes que apresentaram quadros leves, como aqueles com quadros moderados e graves. Tais condições começaram a ser descritas na literatura como covid longa. Assim, em 30 de agosto de 2021, o Ministério da Saúde publicou a nota técnica nº 31 de 2021 padronizando o uso do termo condições pós covid e trazendo orientações preliminares sobre essa nova condição (BRASIL, 2021b).

Em 26 de novembro de 2021, a OMS, em discussões com sua rede de especialistas, informou sobre a inserção de uma nova variante de preocupação (VOC) do SARS-CoV-2 (do inglês *variants of concern*), denominada Ômicron (B.1.1.529), sendo essa, identificada pela primeira vez em 24 de novembro de 2021 na África do Sul. No Brasil, os primeiros casos da VOC Ômicron foram confirmados no dia primeiro de dezembro de 2021 e, refletindo o cenário global, a variante apresentou contínua e rápida disseminação, caracterizando o período da terceira onda (BRASIL 2022a). Assim, nos meses de janeiro e fevereiro de 2022 foi observado o maior pico de infecções confirmadas desde o início da pandemia, chegando a 1.306.000 casos registrados em uma semana (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022).

Em 22 de abril de 2022 por meio da Portaria GM/MS nº 913, o Ministério da Saúde declara o encerramento da ESPIN em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus. Apesar disso, o Ministério da Saúde continua orientando os Estados, o Distrito Federal e os Municípios sobre a continuidade das ações que compõem o plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus, com base na constante avaliação técnica dos possíveis riscos à saúde pública brasileira e das necessárias ações para seu enfrentamento (BRASIL, 2022b).

Posteriormente, em 5 de maio de 2023, a OMS declarou, em Genebra, na Suíça, o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à covid-19. Seus membros destacaram a tendência de queda nas mortes por covid-19, o declínio nas hospitalizações e internações em unidades de terapia intensiva relacionadas à doença, bem como os altos níveis de imunidade da população ao SARS-CoV-2, coronavírus causador dessa enfermidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). A figura 1 resume os principais acontecimentos do contexto histórico da pandemia no Brasil.

Figura 1 – Linha do tempo da covid-19 no Brasil, 2020-2023.



Fonte: elaborado pelos autores

2.2 ETIOLOGIA

Os coronavírus podem infectar uma ampla gama de hospedeiros incluindo aves, espécies de mamíferos domésticos e selvagens, além de seres humanos (HELMY et al., 2020). Seis coronavírus humanos foram relatados desde a década de 1960; quatro deles (OC43, 229E, NL63 e HKU1) causam doença leve semelhante ao resfriado comum e às infecções de trato gastrointestinal. Os outros dois, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), levantaram preocupações significativas de saúde pública devido à sua emergência zoonótica e passagem da barreira de espécies, causando alta patogenicidade e mortalidade em humanos em 2002-2003 (HELMY et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Ambos os coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) teriam origem em morcegos, espécie apontada como hospedeiro principal, porém, acredita-se que o SARS-CoV tenha infectado pangolins para depois levar a infecção ao homem. Enquanto o MERS-CoV primeiro tenha infectado dromedários para depois infectar o homem (HELMY et al., 2020). A figura 3 esquematiza as principais vias descritas.

Desde os primeiros casos registrados em Wuhan, China, várias sequências completas do genoma foram obtidas até que houvesse a confirmação e caracterização de sete domínios conservados de proteínas não estruturais, demonstrando que o agente etiológico isolado pertencia à espécie SARS-CoV, sendo designado como SARS-CoV-2. Além disso, a OMS decidiu pelo nome oficial da doença como covid-19 (ZHOU et al., 2020).

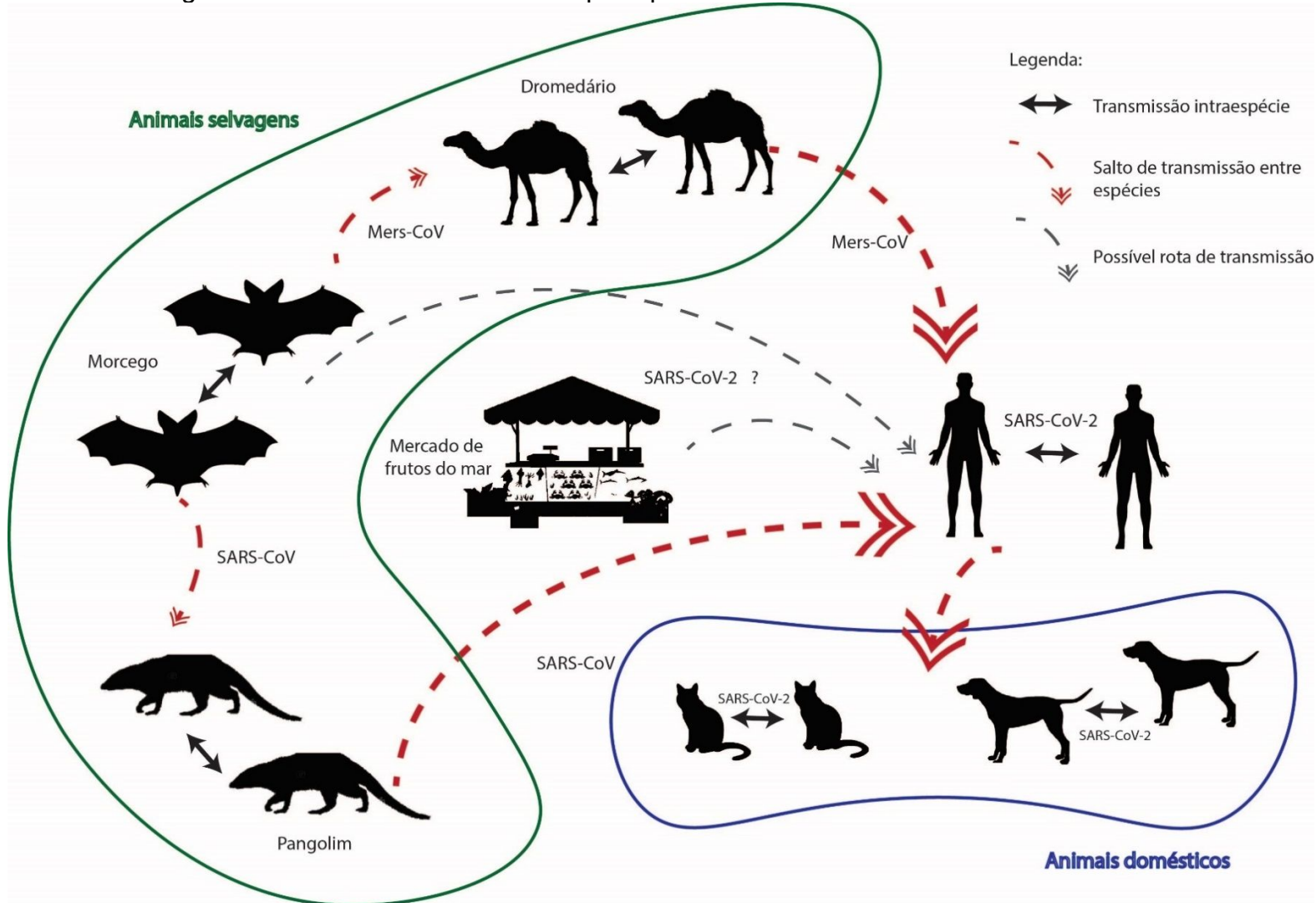
A explicação mais provável para a introdução do SARS-CoV-2 em humanos envolve saltos zoonóticos de animais hospedeiros intermediários ainda não determinados no mercado de frutos do mar de Wuhan (figura 3). Estudos indicam que é altamente improvável que o SARS-CoV-2 tenha circulado amplamente em humanos antes de novembro de 2019, sendo que na ocasião o vírus provavelmente tenha sido introduzido em humanos como resultado do contato persistente com um reservatório viral (PEKAR et al., 2022).

Além disso, salienta-se que logo após os primeiros casos em humanos, o vírus continuou a dispersar-se entre animais de convívio humano, sendo reportado diversos casos com sintomas respiratórios, gastrointestinais, pneumonia e óbito entre cães, gatos, ferrets, porquinhos da Índia, além de animais de zoológico como

tigres, hipopótamos e gorilas (CUI et al., 2022) (figura 3). Este fato chama atenção e evidenciam sua capacidade de sofrer mutações rapidamente, alterar o tropismo tecidual, atravessar a barreira das espécies e se adaptar a diferentes situações epidemiológicas (HELMY et al., 2020).

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae, a qual abrange 2 subfamílias, 5 gêneros, 26 subgêneros e 46 espécies de vírus. O SARS-CoV-2 pertence ao gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus, espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, aproximadamente esférico, e os seus vírions têm diâmetros médios de 80 a 120 nm. Possui genoma de RNA não segmentado, fita simples, codificando quatro proteínas principais: glicoproteína espicular (S), proteína do envelope (E), glicoproteína da membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N). Os coronavírus utilizam a S como principal alvo para neutralizar anticorpos e para se ligar ao receptor enzima conversora de angiotensina 2 (KHALIL e DA SILVA KHALIL, 2020).

Figura 2 – Vias de transmissão dos principais coronavírus entre animais e o homem.



Fonte: elaborado pelos autores. Adaptado de ZHOU et al., 2020.

2.3 TRANSMISSÃO DA COVID-19

De acordo com as evidências mais atuais, o SARS-CoV-2, da mesma forma que outros vírus respiratórios, é transmitido principalmente por três modos: gotículas, aerossóis ou contato. A transmissão por meio de gotículas respiratórias ocorre quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou canta. Essas gotículas podem ser inaladas por uma pessoa que está próxima (geralmente a menos de 1 metro) da pessoa infectada. Partículas menores que as gotículas respiratórias, conhecidas como aerossóis, podem permanecer suspensas no ar e serem inaladas por outras pessoas, especialmente em ambientes fechados e sem ventilação adequada. Por fim, uma terceira via de transmissão possível é a transmissão por contato direto com uma pessoa infectada (por exemplo, durante um aperto de mão seguido do toque nos olhos, no nariz ou na boca), ou com objetos e superfícies contaminadas (fômites) (BRASIL 2022c). Além dessas três vias, os estudos descrevem ainda a transmissão fecal-oral (HELMY et al., 2020).

Portadores assintomáticos (durante o período de incubação do vírus) e pacientes após recuperação de a forma aguda da doença também são consideradas fontes potenciais de transmissão, o que permite que o vírus se espalhe de forma mais eficaz de pessoa para pessoa. Curiosamente, os coronavírus humanos são capazes de sobreviver em aço, metal, madeira, alumínio, papel, vidro, plástico, cerâmica, aventais descartáveis e luvas cirúrgicas por 2 a 9 dias. Temperaturas altas ($\geq 30^{\circ}\text{C}$) podem reduzir o período de persistência, enquanto baixas temperaturas (4°C) aumentam o tempo de persistência até 28 dias (HELMY et al., 2020). Por fim, cabe destacar que a transmissão transplacentária já foi documentada e que, embora o vírus vivo tenha sido isolado do sêmen e do sangue, não há casos relatos de transmissão de SARS-CoV-2 via sexual ou sanguínea (MEYEROWITZ et al., 2021).

2.4 PATOGENIA E CLÍNICA DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID

O SARS-CoV-2 possui uma estrutura de coroa característica em sua superfície, que é formada pelas proteínas *spike*, responsáveis pela entrada do vírus nas células humanas. Uma vez que o vírus entra no organismo humano, ele se liga a receptores específicos nas células do trato respiratório, como as células do pulmão, onde ele invade e se replica. O sistema imunológico responde ao vírus, o

que pode levar a inflamação dos tecidos infectados. Nos casos graves de covid-19, a resposta imune pode ser desregulada, levando a um estado hiperinflamatório que pode ser fatal (OU et al., 2020).

O período de incubação estimado do novo coronavírus varia de 2 a 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias (BRASIL 2022c). No entanto, são relatados casos com períodos de incubação maiores como 21, 24 e 27 dias (HELMY et al., 2020). Por outro lado, sabe-se que o SARS-CoV-2 não se comportou de forma idêntica desde o início da pandemia. Devido às mutações frequentes, as variantes que surgiram apresentaram vantagens evolutivas que as tornaram mais transmissíveis, com maior capacidade de escape aos anticorpos produzidos pelos indivíduos infectados e reduzindo seu período de incubação. Uma revisão sistemática estimou em dias os seguintes períodos de incubação para as variantes identificadas: 5 dias para a variante Alfa; 4,5 dias para a variante Beta; 4,4 dias para a variante Delta; e 3,4 dias para a variante Ômicron. Não foi incluído na meta-análise nenhum estudo com avaliação do período de incubação de infecções pelo SARS-CoV-2 causadas isoladamente pela variante Gama. Note-se que o período de incubação estimado foi de 7,4 em idosos (60 anos de idade ou mais) e de 8,8 em crianças e adolescentes (até 18 anos de idade) (WU, et al. 2022).

O quadro clínico do SARS-CoV-2 começa com sintomas semelhantes aos da gripe que incluem febre, fadiga, tosse seca, dor de garganta, falta de ar, dor de cabeça, aperto no peito, dor no peito e dor muscular. Alguns dos pacientes com SARS-CoV-2 apresentam coriza, náusea, vômito e diarreia (HELMY et al., 2020). De uma forma geral, os casos de covid-19 podem ser classificados assintomáticos, com manifestações clínicas leves, quadros moderados, graves e críticos (quadro 1). Esses quadros ocorrem durante os diferentes estágios da doença. Entretanto, é importante observar que a gravidade da doença pode variar amplamente, e nem todos os pacientes progridem por todos esses estágios (DIAS et al., 2020; SALASC et al., 2022).

O primeiro estágio é do trato respiratório superior. Nesse período, os sintomas podem incluir tosse seca, febre, dor de garganta, coriza e congestão nasal. Muitos casos leves ou moderados permanecem nesse estágio sem progredir para problemas respiratórios mais graves. A fase branda da doença pode durar até 2 semanas (HELMY et al., 2020). Na sequência, desenvolve-se o estágio pulmonar, período no qual os sintomas se agravam, fazendo com que a infecção desça para o

trato respiratório inferior, afetando os pulmões. Os sinais clínicos incluem dispneia (dificuldade para respirar), falta de ar e uma tosse mais persistente. Em alguns casos, pneumonia pode se desenvolver.

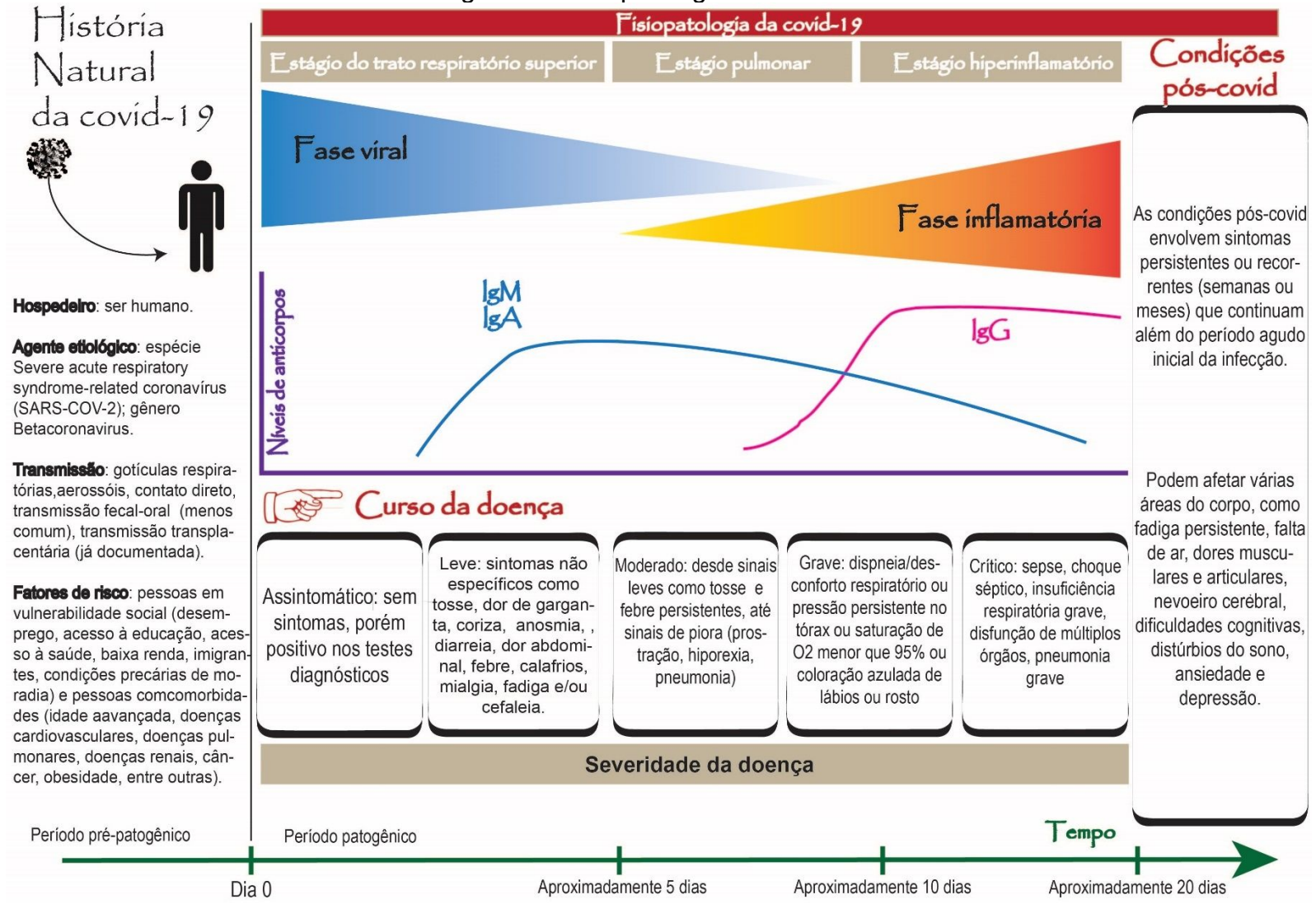
Por fim, nos casos mais críticos, pode ocorrer uma resposta imunológica exagerada, levando a um estado hiperinflamatório. Neste estágio a resposta inflamatória sistêmica afeta outros órgãos além dos pulmões (DIAS et al., 2020; SALASC et al., 2022). A doença grave ou crítica dura aproximadamente 3 a 6 semanas (HELMY et al., 2020). A figura 3 esquematiza os principais estágios da história natural da covid-19.

Quadro 1 – Classificação dos casos de covid-19 quanto a severidade.

Classificação	Descrição
Caso assintomático	Caracterizado por teste laboratorial positivo para covid-19 e ausência de sintomas
Caso leve	Caracterizado a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia.
Caso moderado	Os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade.
Caso grave	Considera-se a síndrome respiratória aguda grave (síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O ₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto). Para crianças, os principais sintomas incluem taquipnéia (maior ou igual a 70 irpm para menores de 1 ano e maior ou igual a 50 irpm para crianças maiores de 1 ano), hipoxemia, desconforto respiratório, alteração da consciência, desidratação, dificuldade para se alimentar, lesão miocárdica, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, rabdomiólise, cianose central ou SpO ₂ < 90-92% em repouso e ar ambiente, letargia, convulsões, dificuldade de alimentação/recusa alimentar.
Caso crítico	As principais manifestações são sepse, choque séptico, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva.

Fonte: BRASIL 2022c.

Figura 3 – Fisiopatologia da covid-19.



Fonte: elaborado pelos autores. Adaptado de DIAS et al., 2020; SALASC et al., 2022.

As condições pós-covid, também conhecida como covid longa, síndrome pós-covid-19, covid-19 de longa duração, covid-19 pós-aguda ou covid crônica, referem-se a sintomas novos, persistentes ou recorrentes que continuam a afetar os indivíduos mesmo após a recuperação inicial da infecção aguda (figura 3). Esses sintomas podem durar semanas ou meses e podem afetar várias áreas do corpo, como fadiga persistente, falta de ar, dores musculares e articulares, nevoeiro cerebral, dificuldades cognitivas, distúrbios do sono, ansiedade e depressão. O Ministério da Saúde tem adotado o nome para esta condição de “condições pós-covid” (BRASIL, 2022d; CDC, 2024, OMS, 2024).

A OMS recomendou o uso dos códigos da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) para documentar a ocorrência de condições pós-covid, sendo que o código utilizado para esta situação é o U09.9 (condição de saúde posterior à covid-19, não especificada), que inclui: sequelas e efeitos tardios; covid-19 infecção antiga; efeito residual de covid-19; efeito tardio de covid-19; sequela de covid-19; síndrome pós-covid; e pós-covid (BRASIL, 2022e).

Embora haja uma superposição de sintomas entre a síndrome aguda da covid-19 e as condições pós-covid, é importante reconhecer que esta última, envolve sintomas novos, persistentes ou recorrentes que continuam além do período agudo inicial da infecção. Em média, pelo menos 45% dos sobreviventes da covid-19, independentemente do estado de hospitalização, apresentam pelo menos um sintoma não resolvido em um acompanhamento médio de 126 dias (O'MAHONEY et al., 2022). Salieta-se que os estudos de casos hospitalizados possuem estimativas geralmente mais elevadas do que os estudos baseados na comunidade (WOODROW et al., 2023). Os sintomas mais comuns das condições pós-covid são descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Manifestações clínicas mais comuns das condições pós-covid

Sintomas persistentes	Prevalência	Tempo para resolução dos sintomas
Sintomas físico comuns		
Fadiga	15%-87%	3 meses ou mais
Dispneia	10%-71%	2 a 3 meses ou mais
Desconforto torácico	12%-44%	2 a 3 meses
Tosse	17%-34%	2 a 3 meses ou mais
Anosmia (disfunção olfativa)	10%-13%	1 mês ou mais
Sintomas físicos menos comuns		
Artralgia, mialgia, cefaleia, rinorreia, disgeusia (distúrbio gustativo), insônia, tonturas, vertigem, diarreia, alopecia, inapetência, sudorese.	<10%	Desconhecido (provavelmente semanas a meses)
Sintomas neuropsiquiátricos		
Transtorno do estresse pós-traumático	7%-24%	6 semanas a 3 meses ou mais
Perda de memória	18%-21%	Semanas a meses
Redução da concentração	16%	Semanas a meses
Ansiedade/depressão	22%-23%	Semanas a meses

Fonte: BRASIL 2022d.

Como manifestações mais graves, destacam-se: fibrose pulmonar, sequela de dano miocárdico viral com redução de função sistólica e arritmias, distúrbios tromboembólicos, déficit neurocognitivo e síndrome de Guillain-Barré. Do ponto de vista dermatológico, pode surgir *rash* com diferentes apresentações possíveis: vesicular, maculopapular, urticariforme ou similar a eritema pérmio (BRASIL, 2022d).

2.5 DIAGNÓSTICO DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID

Desde o início da pandemia pelo SARS-CoV-2, o diagnóstico laboratorial tem sido uma ferramenta crucial para confirmar os casos e orientar estratégias de atenção à saúde, isolamento e biossegurança para profissionais de saúde. O diagnóstico laboratorial e o conhecimento da circulação do vírus SARS-CoV-2 são fundamentais para o desenvolvimento das atividades de vigilância, sendo de suma importância na análise antigênica e genética (BRASIL, 2022c, VILCA-ALOSILLA et al., 2023).

Alguns países da Ásia e da Oceania apresentaram controle da pandemia com a combinação de estratégias com a ampla testagem. Em Singapura, a vigilância

epidemiológica incluiu a testagem de todos casos suspeitos e dos contactantes. Desse modo, a estratégia contribuiu para a detecção precoce de aproximadamente metade (53%) dos casos de covid-19, além de ter sido uma estratégia efetiva para a diminuição progressiva do aparecimento de casos autóctones da doença logo no início da epidemia. A Nova Zelândia conseguiu controlar a pandemia no seu território e eliminar a transmissão comunitária, ao adotar entre outras estratégias (como o *lockdown*, controle de fronteiras, promoção de educação em saúde etc.), a testagem em ampla escala da população para rastreamento e detecção rápida de casos e contactantes, e implementação de quarentena (MAGNO et al., 2020).

O Brasil contou com uma resposta pública federal descoordenada e com limitada testagem da população. Além disso, com o estado de pandemia declarado pela OMS, houve muita dificuldade de obtenção de insumos para maior disponibilização do teste molecular de detecção do RNA viral, uma vez que este se tornou uma necessidade global. O Brasil depende de importações de muitos materiais, devido ao número limitado de empresas nacionais produtoras. Dessa forma, o acesso ao diagnóstico ficou prejudicado, sobretudo na primeira onda (MAGNO et al., 2020).

Dentre os testes diagnósticos disponíveis, destaca-se o teste rápido imunocromatográfico para pesquisa de antígeno viral, que são imunoenaios que detectam a presença de um antígeno do SARS-CoV-2, implicando infecção viral atual e podendo ser utilizado tanto em indivíduos sintomáticos como assintomáticos. O teste rápido deve ser utilizado no contexto das estratégias de assistência e vigilância em saúde: diagnóstico assistencial, busca ativa e triagem. Por sua simplicidade de manuseio, os testes rápidos podem ser executados em locais sem infraestrutura laboratorial, como por exemplo, no local de atendimento do paciente (BRASIL, 2022c).

Neste ponto, cabe enfatizar que a partir de 28 janeiro de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o registro, a distribuição e a comercialização desses testes diagnósticos na forma de autotestes, ou seja, qualquer pessoa pôde adquirir nas farmácias e realizar seu próprio teste. Entretanto, não havia obrigatoriedade de notificação dos positivos para vigilância epidemiológica, apenas orientação para que o paciente procurasse assistência médica caso necessário. Assim, muitos casos leves a moderados não foram

notificados e não poderão ser identificados em nenhum sistema oficial de registros (MOURA et al., 2022).

Já entre os testes laboratoriais, destaca-se o RT-PCR em tempo real (RT-qPCR), uma vez que, até o momento, este permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico da covid-19, ou seja, é a técnica considerada como padrão ouro. Esse exame permite identificar a presença do vírus SARS-CoV-2 em amostras coletadas da nasofaringe até o 8º dia de início dos sintomas. Em casos graves hospitalizados, a amostra pode ser coletada até o 14º dia do início dos sintomas. Outro teste laboratorial é o RT-LAMP. Esse teste identifica a presença do SARS-CoV-2 em amostra de saliva durante o período de infecção ativa do vírus. O protocolo é mais simples e rápido do que o RT-PCR e não requer o uso de aparelhos laboratoriais complexos, como termociclador em tempo real (BRASIL, 2022c).

Os testes imunológicos (sorológicos) permitem conhecer o perfil sorológico da população, identificando a resposta imunológica (produção de anticorpos IgA, IgM e/ou IgG) do indivíduo em relação ao vírus SARS-CoV-2, sendo indicado para investigação de doença pregressa, por isso são indicados a partir do 8º dia do início dos sintomas nos diferentes contextos para os grupos testados. Atualmente, podem ser realizados por vários tipos de metodologias – imunocromatografia (teste rápido), ensaio imunoenzimático (ELISA), quimioluminescência (CLIA) ou eletroquimioluminescência (ECLIA), imunofluorescência direta e indireta. Há de se considerar, entretanto, que os testes baseados nos métodos ELISA e quimioluminescência (realizados dentro de ambiente laboratorial por técnicas automatizadas) apresentam desempenho analítico superior aos testes imunocromatográficos (testes rápidos) (BRASIL, 2022c). Por outro lado, os testes moleculares (RT-PCR e RT-LAMP), possuem melhor sensibilidade e especificidade que os testes sorológicos (ELISA, CLIA, ECLIA, imunofluorescência direta e indireta) (VILCA-ALOSILLA et al., 2023).

Por fim, menciona-se também o teste para detecção de anticorpos neutralizantes (RBD) de SARS-COV-2. Esses testes determinam a capacidade funcional dos anticorpos em prevenir a infecção por SARS-CoV-2 *in vitro*. Esses testes monitoram a inibição do crescimento viral em cultura de células quando incubadas com soro ou plasma, porém, não são considerados testes diagnósticos e não devem ser utilizados na rotina médica (BRASIL, 2022c).

Para o diagnóstico das condições pós-covid, deve-se envolver uma abordagem multidisciplinar que requer uma avaliação cuidadosa dos sintomas e do histórico do paciente. Não existem, ainda, testes diagnósticos específicos para identificar as “condições pós-covid”, e a variedade de sinais e sintomas associados é extensa. O diagnóstico geralmente se baseia em um histórico de exame positivo para covid-19 ou exposição ao vírus, além de uma avaliação médica abrangente, incluindo minuciosa avaliação clínica, resultados de exames laboratoriais, exames de imagem, eletrocardiograma, entre outros (BRASIL, 2023a).

Muitas vezes é difícil distinguir os sintomas causados pelas condições pós-covid daqueles que ocorrem por outros motivos. Devem ser consideradas razões alternativas para esses problemas de saúde e, antes de definir um sinal, sintoma ou manifestação clínica como “condição pós-covid”, é necessário investigar outros diagnósticos ou causas que melhor justifiquem o quadro apresentado (BRASIL, 2023a).

2.6 VIGILÂNCIA GENÔMICA DA COVID-19

O vírus da covid-19, SARS-CoV-2, assim como outros vírus, sofre mutações genéticas à medida que se replica. Mutações específicas podem gerar novas linhagens ou variantes genéticas do vírus em circulação, com diferentes graus de importância para saúde pública. Monitora-se, principalmente, o surgimento e desenvolvimento de variantes que podem alterar as características da doença, da transmissão do vírus, do impacto da vacina, do protocolo terapêutico, dos testes diagnósticos ou da eficácia das medidas de saúde pública aplicadas para controlar a propagação da covid-19 (BRASIL, 2022c).

O método laboratorial mais amplamente utilizado é o sequenciamento genético, uma vez que a análise dos genomas permite quantificar e qualificar a diversidade genética viral, reconstruindo origens da epidemia, estimando as taxas de transmissão, sugerindo os próximos surtos e fornecendo informações para o desenvolvimento de vacinas e novos medicamentos, além de permitir o melhoramento dos diagnósticos sorológicos e moleculares. É importante destacar que o sequenciamento genético não é um método de diagnóstico e não é realizado para a rotina da confirmação laboratorial de casos suspeitos da covid-19, tampouco é indicado para ser feito em 100% dos casos positivos (BRASIL, 2022c).

As principais classificações para avaliar a relevância clínica e virológica entre as diferentes variantes, segundo a OMS, são: quatro variantes preocupantes, i) Alfa (linhagem B.1.1.7); ii) Beta (linhagem B.1.351); iii) Gama (linhagem P.1); e iv) Delta (linhagem B.1.617.2); e, oito variantes de interesse (VOI), i) Epsilon (B.1.427 e B.1.429); ii) Zeta (P.2); iii) Eta (B.1.525); iv) Teta (P.3); v) Iota (B.1.526); vi) Kappa (B.1.617.1); vii) Lambda (C.37); e viii) Mu (B.1.621). Em relação a detecção da origem da variante, a cepa B.1.1.7 (variante Alfa) foi inicialmente detectada no Reino Unido. A linhagem B.1.351 (variante Beta) foi identificada pela primeira vez na África do Sul. A linhagem P.1 (variante Gama) foi identificada pela primeira vez no Brasil. Já a linhagem B.1.617.2 (variante Delta) foi detectada pela primeira vez na Índia. Enquanto a cepa B.1.1.529 (variante Ômicron) foi detectada em vários países simultaneamente (WOLF et al., 2023).

Durante a pandemia no Brasil, poucas amostras foram enviadas para sequenciamento, assim não refletiam a realidade nacional, sobretudo no primeiro ano (2020). Além disso, não houve qualquer processo de amostragem que pudesse representar os diferentes grupos populacionais, servindo exclusivamente como marcadores (*proxy*) para a identificação das variantes dominantes no decorrer desse período (MOURA et al., 2022).

Ainda assim, pelas poucas amostragens, pôde-se traçar a sequência da evolução genômica. Já em novembro de 2020, foi detectada a variante Gama, que em 6 meses passou de uma participação de 12%, para mais de 95%, em maio de 2021. A variante Delta, detectada pouco tempo depois, em dezembro de 2020, passou para uma participação de mais de 99% em novembro de 2021 (FIOCRUZ, 2022). O aparecimento da variante Delta mudou o rumo da pandemia. Por ser mais letal, foi observada uma brusca evolução de óbitos na segunda onda. Já em 2021, foi detectada a variante Ômicron, variando sua participação entre os casos de 42,7%, em dezembro de 2021, para 96,4%, em janeiro de 2022 (FIOCRUZ, 2022). Essa variante, apesar da alta transmissibilidade, já apresentava menos letalidade. Além disso, já coincidia em um período com altas coberturas vacinais (MOURA et al., 2022).

É importante salientar que as novas variantes geraram impactos nos fenótipos clínicos das condições pós-covid, ou seja, as manifestações clínicas variaram nos diferentes períodos da pandemia de acordo com as variantes mais prevalentes (KENNY et al., 2023). Um estudo de revisão sistemática identificou que

indivíduos infectados com a variante Ômicron apresentaram menor risco de desenvolver sintomas de longa duração em comparação com outras variantes. Entretanto, esses mesmos autores destacam a cautela na interpretação dos dados, considerando a heterogeneidade nos dados coletados e a influência potencial de fatores de confusão, como a resposta imune, o início de sintomas e as condições socioeconômicas (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2022).

2.7 TRATAMENTO E MANEJO CLÍNICO DA COVID-19 E CONDIÇÕES PÓS-COVID

No mundo, vários tratamentos foram sendo desenvolvidos ao longo da pandemia de covid-19, de forma que as diferentes estratégias apresentam diferentes vantagens e desvantagens. De uma maneira geral, os fármacos podem ser classificados naqueles que tem como alvo o vírus e o hospedeiro. Os agentes antivirais incluem, principalmente, inibidores da polimerase, inibidores da protease, inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos e nucleotídeos, inibidores de entrada e de desrevestimento. Os tratamentos direcionados ao hospedeiro incluem terapia com anticorpos neutralizantes, inibidores de Janus quinase e esteroides (YUAN et al., 2023).

No Brasil, recomenda-se que a avaliação inicial e a prescrição do tratamento sintomático sejam realizadas na Atenção Primária à Saúde (APS). Os pacientes com síndrome gripal leve deverão permanecer em isolamento domiciliar e realizar o tratamento sintomático: antipiréticos, analgésicos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos. Já os pacientes com síndrome gripal grave deverão ser direcionados para serviços de saúde adequadas com vistas à internação. A admissão e alta na UTI devem ser discutidas diariamente. Admitida a internação, o paciente deverá ter seus sinais vitais monitorados e deverá receber tratamento de suporte (oxigenoterapia e técnicas de ventilação) (BRASIL, 2020c).

Apesar de não haver um tratamento farmacológico específico amplamente aceito, desde o início da pandemia, o conhecimento acerca do tratamento da covid-19 tem aumentado dramaticamente. A combinação abordagem terapêutica, quadro clínico, comorbidades e estágio da doença dos pacientes maximiza as chances de sucesso. Destaca-se que as terapias combinadas têm o potencial de prevenir a

progressão da doença em populações vulneráveis e, principalmente, no contexto do potencial surgimento de variantes do vírus com maior patogenicidade e/ou suscetibilidade reduzida a medidas preventivas/tratamentos terapêuticos (SALASC et al., 2022).

Atualmente, no Brasil, encontram-se disponíveis remdesivir, sotrovimabe, baricitinibe, paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), molnupiravir e tocilizumabe. Por outro lado, os seguintes medicamentos encontram-se suspensos: balanivimabe e etesevimab, regkirona (regdanvimabe), casirivimabe e imdevimabe, evusheld (cilgavimabe + tixagevimabe) (BRASIL, 2023b). Detalhes dos medicamentos aprovados para o tratamento da covid-19 podem ser observados no quadro 3.

Quadro 3 – Drogas utilizadas no tratamento da covid-19

Droga	Descrição do efeito	Indicação
Remdesivir	Impede a replicação do vírus no organismo, diminuindo o processo de infecção.	Uso hospitalar. Indicado para adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg). O medicamento somente será administrado para pacientes com pneumonia que precisam de oxigênio extra para ajudá-los a respirar, mas que não estejam sob ventilação artificial ou ainda adultos que não precisam de oxigênio extra, mas que apresentam risco aumentado de progredir para covid-19 grave
Sotrovimabe	Anticorpo monoclonal feito em laboratório que imita a capacidade do sistema imunológico de combater o vírus. Ele atua contra a proteína spike do Sars-CoV-2 e é projetado para bloquear a ligação do vírus e a sua entrada nas células humanas	Uso hospitalar no tratamento de covid-19 leve a moderada em pacientes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais (e que pesem pelo menos 40 kg) e que estão em risco de progressão para o estágio grave da doença. O medicamento não está indicado para uso em pacientes que necessitem de oxigenoterapia ou que precisem de aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal.
Baricitinibe	Inibidor seletivo e reversível das enzimas janus quinases (JAKs), em especial JAK 1 e 2, responsáveis pela comunicação das células	Tratamento da covid-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Droga	Descrição do efeito	Indicação
	envolvidas na hematopoese (processo de formação e desenvolvimento das células do sangue), na inflamação e na função imunológica (função de defesa do corpo).	
Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir)	Combinação de medicamentos antivirais que reduzem as chances do vírus SARS-CoV-2 de se multiplicar e reproduzir no corpo	Tratamento da covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave. O medicamento deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de teste viral direto de SARS-CoV-2, e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas
Molnupiravir	Medicamento antiviral que reduz as chances do vírus SARS-CoV-2 de se multiplicar e reproduzir no corpo	Tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão da doença para casos graves
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal recombinante da subclasse de imunoglobulina G1 direcionado contra o receptor de interleucina 6 (IL-6R) humana. Na COVID-19, os níveis de IL-6 se correlacionam à gravidade da doença, sugerindo que a desregulação imunológica e a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) podem ser influenciadas pela IL-6.	Tratamento da doença causada pelo vírus SarsCov-2 em adultos hospitalizados que estão recebendo corticosteróides sistêmicos e que necessitam de suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica.

Fonte: BRASIL 2023b

Já para as condições pós-covid, devido a heterogeneidade dos sintomas e também da diversidade de condições pré-existentes, as instituições e os profissionais de saúde têm encontrado dificuldades de emitir recomendações gerais. Recomenda-se obter uma avaliação completa, incluindo hemograma, função renal e hepática, proteína C-reativa, exames da tireoide, vitamina D, magnésio, B12, folato e

níveis de ferritina. Além disso, recomenda-se também avaliação de deficiências física e mental. A partir desta avaliação completa, devem ser tratados os sintomas clínicos específicos conforme o caso (KOC et al., 2022).

No Brasil, recomenda-se que a avaliação e o manejo inicial de pessoas com condições pós-covid devem ser realizados na APS, de forma que a maioria dos pacientes se recupera por meio da abordagem integral e abrangente do caso, com ênfase no cuidado longitudinal. Entretanto, a integração com serviços multidisciplinares, de reabilitação ou atenção especializada é recomendada para alguns casos, a depender da avaliação médica. É necessário realizar avaliação clínica individualizada na APS para um encaminhamento assertivo e seguro, com base nos fluxos de referência e contrarreferência, conforme protocolos da regulação local (BRASIL, 2022d).

O encaminhamento à atenção especializada é mais comum em pacientes que necessitaram de internação prolongada, especialmente em UTI. A necessidade de encaminhamento para serviços de reabilitação idealmente deve ser avaliada antes da alta hospitalar, mas pode ser reavaliada em qualquer momento do seguimento clínico após a alta. O encaminhamento, quando necessário, deve ser focado nas disfunções apresentadas pelo paciente. Os seguintes locais podem servir de especialidade para encaminhamento: i) serviço de reabilitação; ii) pneumologia; iii) cardiologia; iv) neurologia; v) equipes de saúde mental; vi) nefrologia; vii) gastroenterologia; e viii) hematologia (BRASIL, 2022d).

2.8 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19 E DAS CONDIÇÕES PÓS-COVID

A chegada do novo vírus colocou à prova a estrutura de vigilância existente no país. No âmbito do processamento de dados, o compartilhamento e análise oportuna de dados epidemiológicos no Brasil enfrentou e ainda enfrenta grandes desafios, sobretudo no desenvolvimento de sistemas de acompanhamento em tempo real. Em muitas localidades ainda se preenchem fichas em papel que precisam ser acumuladas e digitadas. Outro ponto crítico é a falta de integração entre diferentes sistemas, o que torna inviável a integração de informações de diferentes fontes (LANA et al., 2020).

As notificações de casos suspeitos e confirmados de covid-19 foram registradas, inicialmente, pelos gestores das Secretarias Estaduais e Municipais de

Saúde em formulário eletrônico no *Research Electronic Data Capture* (REDCap), para a obtenção de informações que auxiliassem na tomada de decisão, sobretudo diante dos primeiros casos importados no país. Entretanto, quando foi declarada a transmissão comunitária da doença, houve a necessidade de substituir o formulário do REDcap, devido ao grande volume de registros, que culminou em sua paralisação (BRASIL, 2022f).

A partir da necessidade de desenvolver um sistema on-line, com acesso imediato dos dados registrados e que fosse capaz de suportar o volume de registros gerados em todo o território nacional, foi desenvolvido o e-SUS Notifica, inicialmente denominado e-SUS Vigilância Epidemiológica (e-SUS VE), para a notificação de casos de síndrome gripal suspeitos de covid-19 em todo o território brasileiro. O e-SUS Notifica foi lançado em 27 de março de 2020 e incorporou as notificações legadas do formulário anterior, bem como as notificações provenientes de planilhas de controle dos casos e sistemas próprios, desenvolvidos por alguns estados e municípios (BRASIL, 2022f).

A implementação do e-SUS Notifica proporcionou maior celeridade e oportunidade no acesso aos dados registrados para a análise e divulgação das informações por todas as esferas de gestão do SUS (BRASIL, 2022f). É importante destacar que os casos e óbitos por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pela covid-19 eram e continuam sendo notificados no Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

Neste ponto, vale contextualizar que, no Brasil, a vigilância epidemiológica dos vírus respiratórios de importância em saúde pública é desenvolvida por meio de uma Rede de Vigilância Sentinela de síndrome gripal (SG) e da Vigilância de SRAG, conjuntamente articulada com Laboratórios de Saúde Pública. Os serviços de saúde que compõem a rede têm como finalidade a captação de casos de SG, de SRAG hospitalizados e/ou óbitos por SRAG, para, por meio do estudo do perfil epidemiológico dos casos e conhecimento dos vírus circulantes, serem traçadas as medidas de prevenção e controle (BRASIL, 2022a).

O monitoramento (perfil epidemiológico e laboratorial) dos casos de SG e de SRAG hospitalizados e/ou óbitos por SRAG são feitos por meio de coleta de amostras clínicas (nasofaringe) e encaminhamento aos laboratórios de referência para pesquisa de vírus respiratórios e da notificação/registro desses casos no

sistema de informação Sivep-Gripe. A covid-19 foi incorporada a essa rede de vigilância (BRASIL, 2022a).

Desde o início da pandemia até março de 2024, foram notificados 38.743.918 casos e 711.380 óbitos de covid-19 no Brasil. Os piores números foram observados no ano de 2021, quando foram registrados 14.575.102 casos, com uma incidência de 6.882,0 casos por 100.000 habitantes. Além disso, foram registrados 424.107 óbitos, alcançando uma taxa de mortalidade de 199,9 óbitos para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2024). Os dados por ano podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 – Casos e óbitos de covid-19. Brasil, 2020- março de 2024.

Indicador	Ano				
	2020	2021	2022	2023	2024
Casos de covid-19	7.716.405	14.575.102	14.039.774	987.973	381.446
Taxa de incidência*	3.644,0	6.882,0	6.630,0	875,0	175,2
Óbitos por covid-19	194.949	424.107	74.797	14.785	2.742
Taxa de mortalidade*	92,4	199,9	35,3	6,9	1,3
Taxa de letalidade	2,5%	2,9%	0,5%	0,8%	0,7%

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2024.

Legenda:*por 100.000 habitantes

Até 10 de março de 2023, quando a Universidade John Hopkins parou de contabilizar os casos de covid-19 no mundo, o Brasil era o quinto país com mais casos acumulados no mundo (37.085.675), atrás dos Estados Unidos (103.804.263), Índia (44.690.738), França (39.866.718) e Alemanha (38.249.060). Por outro lado, os países com maior incidência eram San Marino (69.586 casos por 100.000 hab.), Áustria (66.188 casos por 100.000 hab.) e Eslovênia (64.077 casos por 100.000 hab.). Já nos óbitos acumulados, o Brasil ficou com a segunda colocação (699.310), perdendo apenas para os Estados Unidos (1.123.836) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2024).

2.8.1 Fatores determinantes e condicionantes para casos e óbitos por covid-19 e condições pós-covid

A pandemia da covid-19 exacerbou as vulnerabilidades sociais existentes em diversas áreas em uma forma de um “ciclo vicioso”. A população mais pobre e as

comunidades marginalizadas foram e ainda são as mais afetadas pela doença, ficando demonstrado que as regiões com maior vulnerabilidade social tiveram maiores taxas de mortalidade (FALLAH-ALIABADI et al., 2022).

Um estudo realizado no Brasil, durante a pandemia da covid-19 entre 2020 e 2021 evidenciou que os municípios com produto interno bruto (PIB) mais baixo, tiveram letalidade 30% maior. Isso corroborou com a hipótese de que resultados mais negativos na pandemia estavam modulados por desigualdades pré-existentes, sobretudo por pior acesso à assistência à saúde (BOING et al., 2022). Por outro lado, embora uma estrutura médico-hospitalar adequada possa reduzir a mortalidade associada ao coronavírus, é possível que os locais com melhores condições de saúde apresentem mais casos de covid-19, devido à maior testagem nessas regiões (FIRME et al., 2022). Além disso, a disseminação do vírus é intensificada em locais com maior nível de atividade econômica, onde há maior interação social (FIRME et al., 2022).

Muitos trabalhadores perderam seus empregos devido a restrições e paralisações econômicas, resultando em perda de renda e dificuldades para sustentar suas famílias, exacerbando ainda mais sua situação de vulnerabilidade (BARBOSA et al., 2020). Além do desemprego, a vulnerabilidade social durante a pandemia também está relacionada à alfabetização e ao acesso à educação. Com o fechamento de escolas e a transição para o ensino remoto, muitos estudantes enfrentaram dificuldades em acompanhar o conteúdo ministrado devido à falta de recursos tecnológicos adequados ou à falta de suporte educacional. Aqueles que já tinham dificuldades em leitura e escrita foram ainda mais afetados, já que a alfabetização adequada é essencial para o acesso a informações relevantes sobre saúde e medidas de prevenção da covid-19 (UNESCO, 2020).

Populações em situação de rua, imigrantes, pessoas de baixa renda e aqueles que já sofriam com insegurança alimentar foram especialmente impactados pela pandemia. Esses grupos muitas vezes enfrentam condições precárias de moradia, falta de acesso a serviços básicos de saúde e enfrentam desafios adicionais na busca por assistência social e apoio governamental. A pandemia agravou sua situação, com a redução de recursos disponíveis e o fechamento de abrigos e serviços de apoio (FALLAH-ALIABADI, 2022).

Além desses determinantes sociais, a pandemia da covid-19 também destacou a importância da compreensão das individualidades. Com base nas

evidências atuais, idade avançada, sexo masculino, etnia, presença de doenças subjacentes, como doenças cardiovasculares, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) constituem-se fatores de risco para o desenvolvimento da covid-19 em adultos (ZHANG et al., 2023).

Outras comorbidades, como *diabetes mellitus*, obesidade, doenças renais crônicas, doenças hepáticas, câncer e doenças imunossupressoras, também têm sido identificadas como fatores de risco para complicações graves da covid-19. Essas condições podem afetar o sistema imunológico, tornando os indivíduos mais suscetíveis a infecções e diminuindo a capacidade do organismo de combater o vírus de forma eficaz (ZHANG et al., 2023).

Assim, compreender os fatores associados à gravidade e à mortalidade por covid-19 é fundamental para uma triagem eficaz dos pacientes. Algumas revisões sistemáticas com metanálises têm evidenciado a força de associação desses fatores à mortalidade por covid-19 (quadro 4). Neste ponto, cabe destacar que apesar da mortalidade mostrar-se maior entre os idosos, em geral, a incidência do vírus tende a ser maior entre os jovens (possivelmente devido ao maior convívio social desse grupo). Já em relação ao aumento de risco de morte entre indivíduos do sexo masculino, acredita-se na hipótese da maior predisposição masculina à hipertensão e outras doenças cardiovasculares, além das doenças respiratórias e maior consumo de álcool e tabaco (FIRME et al., 2022).

Quadro 4 – Fatores associados à mortalidade por covid-19.

Fatores associados à mortalidade	Referência
Sexo masculino (RR 1,45 IC 95% 1,23–1,71)	CHIDAMBARAM et al., 2020
Hábito de fumar (RR 1,43 IC 95%:1,09–1,87)	
Dispneia (RR 2,55 IC 95% 1,88–2,46)	
Hemoptise (RR 1,62 IC 95%:1,25–2,11)	
Idade avançada ≥65 anos (OR 6,00 IC 95%:3,48–10,34)	DU et al., 2021
Sexo masculino (OR 1,54 IC 95%:1,13–2,10)	
Hábito de fumar (OR 1,63 IC 95%:1,22–2,17)	
Doença respiratória crônica (OR 3,72 IC 95%:2,00–6,94)	
Diabetes (OR 2,60 IC 95%:2,03–3,34)	
Hipertensão (OR 3,53 IC 95%:2,49–5,01)	
Doença renal crônica (OR 5,38 IC 95%:3,53–7,83)	
Doença cardiovascular (OR 4,91 IC 95%:3,28–7,35)	SEPANDI et al., 2020
Idade avançada (OR 1,21 IC 95%:1,10–1,33)	
Sexo masculino (RR 1,41 IC 95% 1,04–1,89)	
Diabetes (OR 2,42 IC 95%:1,06–5,52)	
Hipertensão (OR 2,54 IC 95%:1,21–5,32)	

Fatores associados à mortalidade	Referência
Doenças renais (OR 2,61 IC 95%:1,22–5,60)	
Doenças respiratórias (OR 3,09 IC 95%:1,39–6,88)	
Doença cardiovascular (OR 4,37 IC 95%:1,13–16,90)	

Fonte: CHIDAMBARAM et al., 2020; SEPANDI et al., 2020; DU et al., 2021.

Os estudos também apontam alguns fatores ambientais como a poluição do ar. Regiões mais poluídas tendem a ter maior número de casos e óbitos de covid-19. Sugere-se que a exposição prolongada a poluentes possa enfraquecer a capacidade cardíaca e respiratória, agravando os sintomas associados ao coronavírus. Os efeitos da temperatura e umidade relativa encontram algumas controvérsias. Enquanto alguns estudos indicam que altas temperaturas e maior umidade do ar aumentariam os casos e mortes por covid-19, outros sugerem o contrário. No Brasil, que tem o clima predominantemente tropical, os locais mais quentes podem estimular as pessoas a saírem de casa com mais frequência, aumentando o contágio do vírus. Por outro lado, as baixas temperaturas e a reduzida umidade do ar favorecem a sobrevivência do SARS-CoV-2 (FIRME et al., 2022).

Deve-se enfatizar o contexto social, econômico e político que possui um papel fundamental. Governos de alguns países foram bem-sucedidos nas suas capacidades de enfrentamento, por outro lado, outros falharam seguidamente, apresentando os piores indicadores no mundo, com altas taxas de mortalidade. O Brasil é um dos países de maior desigualdade social no mundo, o que amplia a vulnerabilidade de diferentes territórios e populações à pandemia (em favelas, comunidades indígenas e quilombolas, entre outras) (FIOCRUZ, 2022). Além disso, devido à falta de uma coordenação unificada das medidas de prevenção durante a pandemia, houve a construção de estratégias próprias para lidar com os efeitos da pandemia por parte dos gestores municipais e estaduais, o que explica parte das diferenças regionais observadas (MOURA et al., 2022).

Alguns estudos têm sido publicados investigando fatores de risco clínicos e epidemiológicos e/ou preditores das condições pós-covid. No entanto, esses estudos muitas vezes apresentam poucos pacientes (TSAMPASIAN et al., 2023). Uma revisão sistemática, visando elucidar esses fatores na literatura, encontrou as seguintes evidências: sexo feminino (OR 1,56 IC 95%: 1,41–1,73); idade avançada (OR 1,21 IC 95%: 1,11–1,33); obesidade (OR 1,15 IC 95%: 1,08–1,23); hábito de fumar (OR 1,10 IC 95%: 1,07–1,13); ansiedade e ou depressão (OR 1,19 IC 95%:

1,02–1,40); asma (OR 1,24 IC 95%: 1,15–1,35); doença pulmonar obstrutiva crônica (OR 1,38 IC 95%: 1,08–1,78); diabetes (OR 1,06 IC 95%: 1,03–1,09); imunossupressão (OR 1,50 IC 95%: 1,05–2,15); e doença isquêmica do coração (OR 1,28 IC 95%: 1,19–1,38) (TSAMPASIAN et al., 2023).

Os estudos disponíveis até o momento sobre a mortalidade pós-covid, em grande parte, baseiam-se em investigações conduzidas em hospitais ou cidades específicas (FAKILI et al., 2022), muitas vezes com amostras reduzidas (KORNEVA et al., 2022), o que pode comprometer a generalização dos resultados para outros países. É relevante destacar que a maioria dessas pesquisas foi conduzida no início da pandemia de covid-19, quando as características predominantes do vírus e a prevalência das variantes ainda não estavam completamente conhecidas (AL-ALY et al., 2021).

De uma maneira geral os estudos revelam maior risco de mortalidade por condições pós-covid em pacientes com câncer, com doença pulmonar obstrutiva crônica, em pacientes com insuficiência cardíaca, em pacientes com doença cardíaca aterosclerótica, e em pacientes com diabetes mellitus (FAKILI et al., 2022), assim como eventos trombóticos (KORNEVA et al., 2022). Além disso, o risco de óbito aumenta de acordo com a gravidade da infecção aguda por covid-19 (ou seja, se os pacientes foram hospitalizados ou internados em terapia intensiva) (AL-ALY et al., 2021).

Até o momento, há um estudo de revisão sistemática com meta-análise acerca da mortalidade por condições pós-covid. A prevalência estimada de sequelas após a fase aguda foi de 42,5%. Já a letalidade foi de 7,4%. Entretanto, devido a heterogeneidade dos estudos, não foi possível encontrar fatores associados ao óbito (MUTHUKA et al., 2023).

2.9 PREVENÇÃO E CONTROLE DA COVID-19 E CONDIÇÕES PÓS-COVID

Diante da emergência ocasionada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 estabeleceram-se medidas sistemáticas para resposta e enfrentamento da pandemia. Entre as medidas indicadas foram as não farmacológicas, como distanciamento físico, etiqueta respiratória e de higienização das mãos, uso de máscaras, limpeza e desinfecção de ambientes e isolamento domiciliar de casos

suspeitos e confirmados (BRASIL, 2020d). Entretanto, observaram-se também muitas propostas de controle da pandemia e tratamento da doença, sem sustentação científica, como uso de antibióticos, antiparasitários e outros (MOURA et al., 2022; SILVA et al., 2023).

A partir da divulgação da sequência genética do SARS-CoV-2 em janeiro de 2020, laboratórios do mundo todo iniciaram o desenvolvimento de vacinas contra a covid-19 (FREDERIKSEN et al., 2020). Assim, pesquisadores de todo o mundo trabalharam para desenvolver uma vacina, adotando diferentes tecnologias para o desenvolvimento das novas vacinas, incluindo DNA, RNA, subunidades de proteínas, vírus vivos atenuados, vírus inativados, partículas semelhantes a vírus e vetor viral não replicante. Como o SARS-CoV-2 era novo e havia pouca compreensão da natureza das respostas imunes protetoras, era incerto qual a estratégia de desenvolvimento de vacinas seria mais bem sucedida. Assim, foi crucial usar diferentes estratégias e plataformas (PANAHI et al., 2023).

A campanha de vacinação contra a covid-19 no Brasil começou em 18 de janeiro de 2021, mas seu início foi lento. Inicialmente, havia um pequeno número de doses disponível (6,2 milhões), e somente a partir do mês de março o país conseguiu chegar a um volume suficiente para acelerar o processo de vacinação (27,5 milhões). Além disso, notícias falsas sobre os benefícios da imunização e infundados efeitos colaterais contribuíram para uma cobertura vacinal baixa (MOURA et al., 2022). Mesmo assim, um estudo desenvolvido no estado de Santa Catarina, observou uma correlação negativa ($r = - 0,05$) entre cobertura vacinal e taxa de mortalidade, evidenciando que a mortalidade pela covid-19 diminuiu à medida que a vacinação foi aumentando, entre 12/03/2020 e 03/01/2022 (CABRAL et al., 2023).

Até o momento, há cinco vacinas contra covid-19 autorizadas para uso no Brasil pela Anvisa: duas com autorização para uso emergencial (CoronaVac/Butantan e Comirnaty bivalente Pfizer) e três com registro definitivo (AstraZeneca/Fiocruz, Janssen-Cilag e Comirnaty Pfizer/Wyeth). De 18 de janeiro de 2021 até março de 2024, foram aplicadas 518.518.208 doses de vacinas monovalentes contra a covid-19 (BRASIL, 2024). A vacinação contra a covid-19, foi uma forte aliada no retorno aos padrões de normalidade anteriores da pandemia, permitindo o retorno da socialização, escolarização e trabalho.

Entretanto, deve-se atentar que o processo de mutação do vírus implica na reinfeção da doença, conjuntamente na queda de imunidade que se observa após alguns meses da aplicação do esquema vacinal primário ou da dose de reforço. Assim, reforça-se a necessidade da aceleração da imunização, para reduzir a circulação do vírus e o aparecimento de novas mutações (MOURA et al., 2022).

Até março de 2024, a cobertura vacinal monovalente de 2 doses era de 83,9%, de 3 doses era 51,1% e para 4 doses 14,8%. Já a cobertura vacinal bivalente era de 16,26%. O estado de São Paulo possui a melhor cobertura vacinal monovalente de 2 doses (91,0%), de 3 doses (61,3%) e de 4 doses (19,4%). O estado com menor cobertura de vacinação monovalente é Roraima com 58,1% para 2 doses, 21,1% para 3 doses e 3,5% para 4 doses (BRASIL, 2024).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os óbitos por condições pós-covid no Brasil no período de 2020 a 2023.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os óbitos por condições pós-covid-19 no Brasil, regiões, e unidades federadas;
- Descrever as causas consequenciais e contribuintes ao óbito por condições pós-covid-19 no Brasil.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico observacional do tipo transversal descritivo com base em dados populacionais.

4.2 ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo foi o Brasil, incluindo a estratificação por unidades federadas. O Brasil possui uma população estimada de 213.317.639 pessoas, distribuídas em uma área de 8.510.417,771 km². É uma república federativa, sendo constituído por 26 estados, 1 distrito federal e 5.570 municípios (IBGE, 2023). O Brasil possui um PIB de 1.61 trilhões (ano referência 2021) o que o coloca na 12^o maior economia do mundo (BANCO MUNDIAL, 2023).

O sistema de saúde do Brasil é conhecido como Sistema Único de Saúde (SUS) e foi implantado pela Constituição Federal de 1988 e regulamentado por meio da Lei Orgânica da Saúde (Lei 8.080/1990). O SUS tem como princípios fundamentais a universalidade, a integralidade e a equidade, garantindo o acesso igualitário e gratuito aos serviços de saúde para toda a população brasileira, sendo financiado por recursos públicos provenientes dos governos federal, estadual e municipal (GIOVANELLA et al, 2008).

Além do SUS, o Brasil possui um sistema de saúde suplementar, que é composto por planos de saúde privados oferecidos por empresas e organizações. A saúde suplementar é regulamentada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e atende a uma parcela da população que opta por contratar serviços de saúde privados (GIOVANELLA et al, 2008).

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por pessoas notificadas ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS) pelo acesso público do arquivo disponibilizado por meio da plataforma OPENDATASUS.

4.4 SELEÇÃO DOS CASOS

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todas as pessoas notificadas ao SIM com causa básica e marcadores que em conjunto, indicassem óbito por condições pós-covid no período de 2020 a 2023.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo casos de óbitos fetais.

4.5 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

A fim de padronização dos termos técnicos utilizados pelo Ministério da Saúde nas definições de caso, considera-se:

- **Caso suspeito de covid-19 por síndrome gripal (SG)** – Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos (BRASIL, 2022c).
 - Critério de confirmação laboratorial: Teste de Biologia molecular com resultado DETECTÁVEL para SARS-Cov-2 (Métodos moleculares RT-PCR em tempo real ou RT-LAMP) OU Pesquisa de antígeno com resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 (Método de imunocromatografia para detecção de antígeno).
 - Critério de confirmação clínico-epidemiológico: Histórico de contato próximo ou domiciliar nos sete (7) dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com caso confirmado para covid-19.

- **Caso suspeito de covid-19 por síndrome respiratória aguda grave (SRAG)** – Indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório ou pressão ou dor persistente no tórax ou saturação de O₂ ≤ 94% em ar ambiente ou coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto (BRASIL, 2022c).
 - Critério de confirmação laboratorial: Teste de Biologia molecular com resultado DETECTÁVEL para SARS-Cov-2 (Métodos moleculares RT-PCR em tempo real ou RT-LAMP) OU Pesquisa de antígeno com resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 (Método de imunocromatografia para detecção de antígeno).
 - Critério de confirmação clínico-epidemiológico: Histórico de contato próximo ou domiciliar nos sete (7) dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com caso confirmado para covid-19.
- **Condições pós-covid:** as manifestações clínicas novas, recorrentes ou persistentes presentes após a infecção aguda por SARS-CoV-2, e não atribuídas a outras causas, são denominadas “condições pós-covid”. Na literatura, essas manifestações clínicas também podem ser descritas como covid longa, covid-19 pós-aguda, síndrome pós-covid, efeitos de longo prazo da covid, síndrome covid pós-aguda, covid crônica (BRASIL, 2022d).

4.6 CODIFICAÇÃO UTILIZADA NAS CONDIÇÕES PÓS-COVID

Para identificação dos óbitos relacionados às condições pós-covid, foram utilizados os códigos elencados no quadro 5.

Quadro 5 – Códigos utilizados para identificação dos óbitos por condições pós-covid

Marcadores		Causa básica		Composição	Observação
Código	Descrição	Código	Descrição		
U09.9	Condição de saúde posterior à covid-19, não especificada	B94.8	Sequelas de outras doenças infecciosas e parasitárias especificadas.	B94.8 + U09.9	O código U09.9 poderia estar localizado na linha A, B, C, D ou linha II

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2021c.

4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO E FONTES DOS DADOS

O banco foi exportado da base de dados SIM pelo acesso público do arquivo disponibilizado por meio da plataforma OPENDATASUS (<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim>). A data da exportação foi 01/06/2024. As informações obtidas podem ser visualizadas no quadro 6.

Quadro 6 – Variáveis do estudo.

Variável	Categorias	Fonte
Variáveis socioeconômicas		
Sexo	Masculino/feminino	SIM
Local de residência (Unidade Federativa)	Acre (AC); Alagoas (AL); Amapá (AP); Amazonas (AM); Bahia (BA); Ceará (CE); Distrito Federal (DF); Espírito Santo (ES); Goiás (GO); Maranhão (MA); Mato Grosso (MT); Mato Grosso do Sul (MS); Minas Gerais (MG); Pará (PA); Paraíba (PB); Paraná (PR); Pernambuco (PE); Piauí (PI); Rio de Janeiro (RJ); Rio Grande do Norte (RN); Rio Grande do Sul (RS); Rondônia (RO); Roraima (RR); Santa Catarina (SC); São Paulo (SP); Sergipe (SE); Tocantins (TO)	SIM
Faixa etária	0 a 5 anos, 6 a 11 anos, 12 a 17 anos, 18 a 39 anos, 40 a 59 anos e 60 e mais anos	SIM
Raça/Cor	Branca; preta; parda; amarela; indígena	SIM
Escolaridade	sem escolaridade, ensino fundamental completo ou incompleto, ensino médio completo ou incompleto e ensino superior completo ou incompleto	SIM
Variáveis relativos ao óbito		
Código da CID 10 (causa básica)	Na declaração de óbito, a causa básica é definida como a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte. As causas da morte são preenchidas pelo médico e posteriormente recebem um código segundo a CID-10. Na parte I destina-se às doenças relacionadas com a cadeia de acontecimentos patológicos que levaram diretamente à morte, conhecida como causas consequenciais	SIM
Código da CID 10 (causa associada)	Na Parte II devem constar as afecções não relacionadas à cadeia de eventos que resultou na morte, conhecidas causas contribuintes	SIM

Fonte: elaborado pelo autor.

Legenda: * CID: Classificação Internacional de Doenças; SIM: sistemas de informação sobre mortalidade.

Os dados populacionais para os anos intercensitários foram consultados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datapus), empregando-se o estudo de estimativas populacionais (2000-2030), elaborado pelo Departamento

de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (Daent), do Ministério da Saúde (DATASUS, 2013).

4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS

Previamente à análise descritiva dos óbitos foi realizada a análise de consistência dos dados. Também foram efetuadas as transformações e categorizações das variáveis, assim como a criação de novas variáveis com agregação de categorias. Além disso, foi elaborado um dicionário de variáveis.

4.8.1 Análise de dados

A análise descritiva foi realizada para o Brasil, regiões e suas unidades federativas. A partir do arquivo contendo os registros de mortes notificados ao Ministério da Saúde, os óbitos foram classificados segundo as causas (condições pós-covid e outras causas). Visando conhecer as distribuições de óbitos segundo estratificações temporais, a frequência de óbitos foi acumulada em trimestres (data do óbito).

A análise considerou características relativas ao espaço, pessoa e tempo, utilizando o software SPSS versão 20®. Para a análise comparativa foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Os testes foram considerados significativos quando $p < 0,05$. O gráfico foi gerado pelo software Excel®.

4.8.2 Cálculo da taxa de mortalidade

A taxa de mortalidade por condições posteriores à covid-19 foi calculada da seguinte forma: número de óbitos por condição posterior à covid-19 dividido pela população residente multiplicado por 100.000.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratarem de estudos com dados provenientes de um sistema público de informação, sem identificação nominal, dispensa-se apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa. Entretanto, foram observadas e respeitadas as normas e diretrizes preconizadas pela Resolução nº 466, de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, bem como as disposições da Lei nº 12.527, de 2011, do Governo Federal. Assumiu-se também o compromisso de divulgar os resultados dos presentes estudos por meio de relatórios às unidades interessadas e artigos científicos independentemente do tipo de resultado obtido.

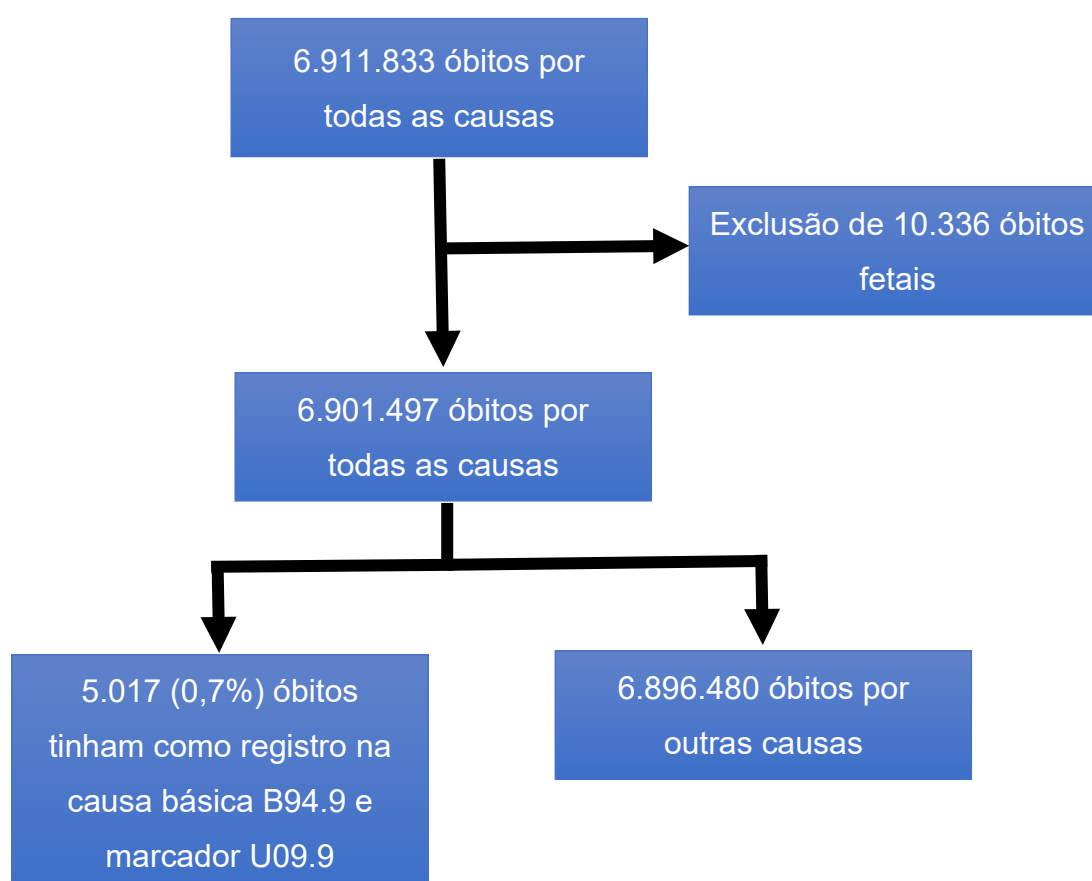
5 RESULTADOS

Foram identificados 6.911.833 óbitos por todas as causas no Brasil entre 2020 e 2023. Após a exclusão de 10.336 óbitos fetais, restaram 6.901.497. Desses, 5.017 (0,7%) tinham como registro na causa básica B94.9 e marcador U09.9 (figura 4).

A análise de completitude revelou que 2.128 (0,0%) casos não possuíam informação quanto ao sexo; 35.669 (0,5%) não tinham informação da idade; 169.266 (2,5%) não tinham informação da raça/cor; 1.234.616 (17,9%) não tinham informação sobre escolaridade. Todos os casos tinham registrado causa básica e local de residência.

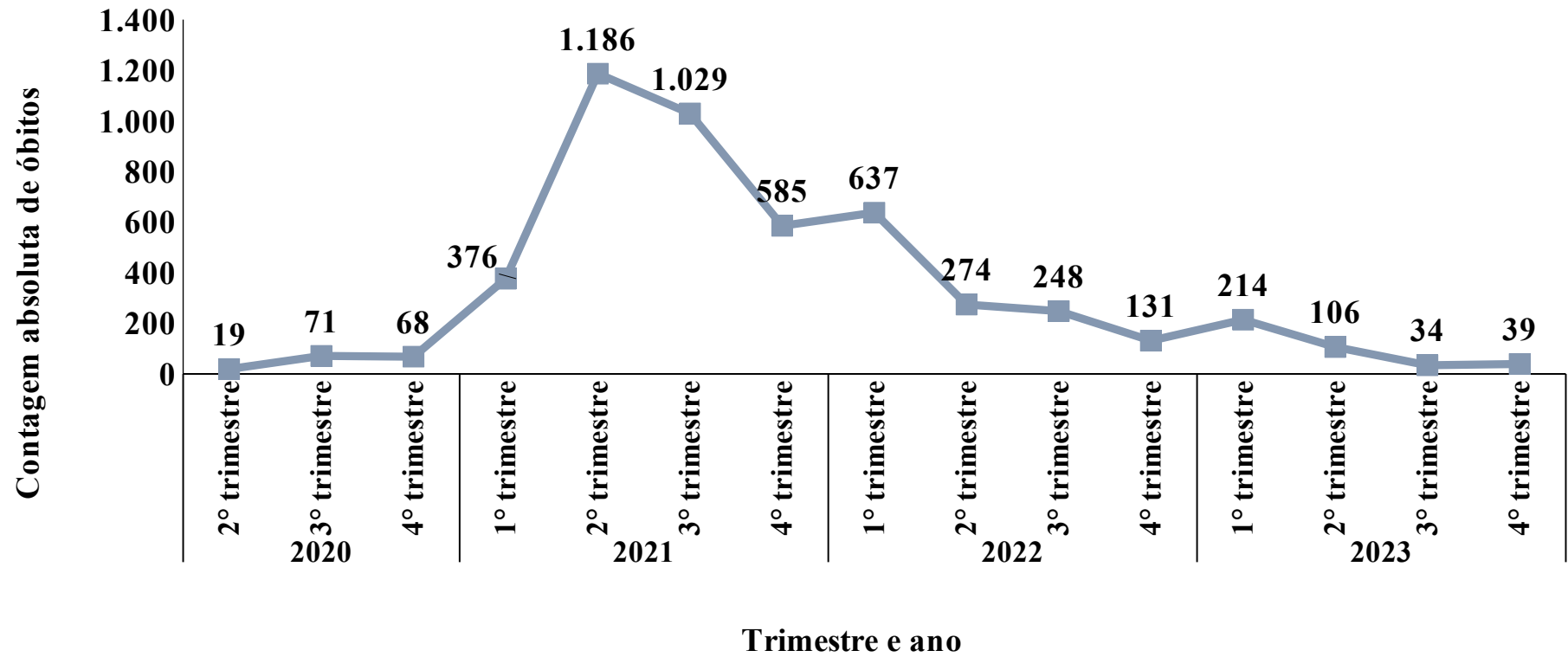
O pico de registros ocorreu no 2º trimestre de 2021, quando foram notificados 1.186 óbitos. Nos trimestres seguintes, ocorreu uma queda média de 28% até serem observados somente 39 óbitos no 4º trimestre de 2023 (figura 5).

Figura 4 – Óbitos por todas as causas e óbitos por condições posteriores à COVID-19 identificados no estudo. Brasil, 2020-2023.



Fonte: elaborado pelos autores. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Figura 5 – Óbitos por condições posteriores à COVID-19 conforme trimestre de notificação. Brasil, 2020-2023.



Fonte: elaborado pelos autores. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Estratificando os dados para regiões do Brasil, observou-se que a região centro-oeste apresentou a maior taxa de mortalidade em todo o período de estudo (31,2 óbitos para cada 100.000 habitantes em 2021; 9,9 óbitos para cada 100.000 habitantes em 2022; e 3,7 óbitos para cada 100.000 habitantes em 2023), com exceção do ano de 2020, onde a maior taxa de mortalidade foi observada na região norte (0,5 óbitos para cada 100.000 habitantes).

Por outro lado, estratificando por unidades da federação, observou-se que o estado de Tocantins, localizado na região norte, obteve a maior taxa de mortalidade em todos os anos (5,0 óbitos para cada 100.000 habitantes em 2020; 44,3 óbitos para cada 100.000 habitantes em 2022; e 15,8 óbitos para cada 100.000 habitantes em 2023), com exceção do ano de 2021, quando o estado de Espírito Santo notificou 275,8 óbitos por 100.000 habitantes. Em números absolutos, isso correspondeu a 1.133, aproximadamente 1/3 do total de óbitos registrados no Brasil (tabela 2).

Tabela 2 – Óbitos e taxa de mortalidade por condições posteriores à covid-19 no Brasil, regiões e estados. Brasil, 2020-2023.

UF/Região	2020			2021			2022			2023		
	População	n	Mortalidade*	População	n	Mortalidade*	População	n	Mortalidade*	População	n	Mortalidade*
Brasil	211.755.692	158	0,1	213.317.639	3.176	1,5	214.828.540	1.290	0,6	216.284.269	393	0,2
Norte	18.672.591	87	0,5	18.906.962	193	10,2	19.133.894	124	6,5	19.353.062	34	1,8
Acre	894.470	0	0,0	906.876	0	0,0	919.145	0	0,0	931.268	0	0,0
Amapá	861.773	0	0,00	877.613	2	2,3	893.253	2	2,2	908.689	0	0,0
Amazonas	4.207.714	6	0,1	4.269.995	43	10,1	4.331.430	17	3,9	4.391.960	4	0,9
Pará	8.690.745	1	0,0	8.777.124	18	2,1	8.861.974	17	1,9	8.945.219	2	0,2
Rondônia	1.796.460	0	0,0	1.815.278	17	9,4	1.833.642	14	7,6	1.851.491	2	1,1
Roraima	631.181	0	0,0	652.713	3	4,6	670.267	2	3,0	683.769	0	0,0
Tocantins	1.590.248	80	5,0	1.607.363	110	68,4	1.624.183	72	44,3	1.640.666	26	15,9
Nordeste	57.374.243	11	0,0	57.667.842	280	4,9	57.951.331	149	2,6	58.223.677	47	0,8
Alagoas	3.351.092	1	0,0	3.364.895	4	1,2	3.378.277	1	0,3	3.391.204	3	0,9
Bahia	14.930.424	2	0,0	14.985.070	62	4,1	15.036.517	43	2,9	15.084.600	17	1,1
Ceará	9.187.886	0	0,0	9.241.366	43	4,7	9.293.112	31	3,3	9.342.908	8	0,9
Maranhão	7.114.598	2	0,0	7.153.262	8	1,1	7.191.041	3	0,4	7.227.850	2	0,3
Paraíba	4.039.277	1	0,0	4.059.905	19	4,7	4.079.917	15	3,7	4.099.203	5	1,2
Pernambuco	9.617.072	4	0,0	9.675.249	34	3,5	9.731.843	16	1,6	9.786.666	8	0,8
Piauí	3.280.697	0	0,0	3.288.504	85	25,9	3.295.812	23	7,0	3.302.519	3	0,9
Rio Grande do Norte	3.534.165	0	0,0	3.560.903	16	4,5	3.586.972	5	1,4	3.612.280	0	0,0
Sergipe	2.319.032	1	0,0	2.338.688	9	3,9	2.357.840	12	5,1	2.376.447	1	0,4
Sudeste	89.012.240	41	0,0	89.632.912	1.777	19,8	90.231.492	548	6,1	90.806.278	164	1,8
Espírito Santo	4.064.052	26	0,6	4.108.508	1.133	275,8	4.151.923	107	25,8	4.194.227	21	5,0
Minas Gerais	21.292.666	8	0,0	21.411.923	176	8,2	21.526.076	124	5,8	21.634.690	41	1,9
Rio de Janeiro	17.366.189	1	0,0	17.463.349	149	8,5	17.556.065	59	3,4	17.644.073	15	0,9
São Paulo	46.289.333	6	0,0	46.649.132	319	6,8	46.997.428	258	5,5	47.333.288	87	1,8

UF/Região	2020			2021			2022			2023		
	População	n	Mortalidade*	População	n	Mortalidade*	População	n	Mortalidade*	População	n	Mortalidade*
Sul	30.192.315	3	0,0	30.402.587	404	13,3	30.606.047	302	9,9	30.801.938	84	2,7
Paraná	11.516.840	2	0,0	11.597.484	127	11,0	11.675.661	87	7,5	11.751.111	35	3,0
Rio Grande do Sul	11.422.973	1	0,0	11.466.630	248	21,6	11.507.906	192	16,7	11.546.505	37	3,2
Santa Catarina	7.252.502	0	0,0	7.338.473	29	3,9	7.422.480	23	3,1	7.504.322	12	1,6
Centro-Oeste	16.504.303	16	0,1	16.707.336	522	31,2	16.905.776	167	9,9	17.099.314	64	3,7
Distrito Federal	3.052.546	0	0,0	3.091.667	10	3,2	3.130.014	6	1,9	3.167.502	1	0,3
Goiás	7.116.143	10	0,1	7.209.247	314	43,6	7.300.083	86	11,8	7.388.558	32	4,3
Mato Grosso	3.526.220	6	0,2	3.567.234	71	19,9	3.607.400	37	10,3	3.646.630	17	4,7
Mato Grosso do Sul	2.809.394	0	0,0	2.839.188	127	44,7	2.868.279	38	13,3	2.896.624	14	4,8

Fonte: elaborado pelos autores. Sistema de Informação sobre mortalidade (SIM).
Legenda: *por 100.000 habitantes.

Não foi observada diferença segundo sexo entre óbitos por pós-covid e todas as causas de mortalidade. Entretanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas quanto a raça/cor, na qual encontrou-se maior proporção de óbitos por pós-covid em brancos (57,3% versus 51,6%, $p < 0,001$), maior proporção também significativa nas faixas etárias com mais idade, 40 a 59 anos (22,5% versus 18,8%, $p < 0,001$) e 60 e mais (72,3% versus 69,8%, $p < 0,001$). Em relação a escolaridade, também foi encontrada diferença significativa dos óbitos por condições pós-covid em pessoas com mais escolaridade como ensino médio completo (21,6% versus 17,7%, $p < 0,001$) e ensino superior incompleto ou completo (14,6% versus 7,9%, $p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Óbitos por condições posteriores à COVID-19 e óbitos por outras causas conforme sexo, raça/cor, faixa etária e escolaridade. Brasil, 2020-2023.

Variável	Desfecho				p-valor
	Óbito por outras causas (n=6.894.352)		Óbito por condições pós-covid (n=5.017)		
	n	%	n	%	
Sexo					p=0,057
Masculino	3.810.540	55,3	2.840	56,6	
Feminino	3.083.812	44,7	2.177	43,4	
Raça/cor					p<0,001
Branca	3.472.740	51,6	2.755	57,3	
Amarela	41.769	0,6	34	0,7	
Preta	585.634	8,7	371	7,7	
Parda	2.604.107	38,7	1.642	34,1	
Indígenas	23.170	0,3	9	0,2	
Faixa etária					p<0,001
0 a 5 anos	166.133	2,4	3	0,1	
6 a 11 anos	15.108	0,2	0	0,0	
12 a 17 anos	41.632	0,6	6	0,1	
18 a 39 anos	560.784	8,2	253	5,0	
40 a 59 anos	1.289.059	18,8	1.130	22,5	
60 e mais	4.788.095	69,8	3.625	72,3	
Escolaridade					p<0,001
Analfabeto	1.037.711	18,3	542	14,1	
EF*	3.176.385	56,1	1.918	49,8	
EM*	1.001.639	17,7	831	21,6	
ES*	447.293	7,9	562	14,6	

Fonte: elaborado pelos autores. Sistema de Informação sobre mortalidade (SIM).

Legenda:* EF: Ensino fundamental incompleto ou completo; EM: Ensino médio completo; ES: Ensino superior incompleto ou completo.

Nota: a diferença entre a soma das categorias e o total de casos do banco expressa os casos sem informação.

A análise descritiva das causas consequenciais, ou seja, aquelas relacionadas a cadeia de eventos que levaram ao óbito, revelou que quase metade dos óbitos (42,9%) foram devido a um quadro de septicemia não especificada. A outra metade (52,8%) apresentaram óbito em decorrência de algum evento

envolvendo o sistema respiratório (insuficiência respiratória aguda ou pneumonia não especificada ou insuficiência respiratória não especificada ou parada respiratória) (Tabela 4).

Por outro lado, na avaliação das causas contribuintes, ou seja, aquelas que não contribuíram diretamente para a causa do óbito, mas estavam associadas, observou-se grande variação, onde quase metade delas (42,1%) consistiam em combinações de diferentes comorbidades, o que impediu o agrupamento em categorias específicas. A causa contribuinte mais frequente entre os óbitos foi a diabetes mellitus (20,5%), seguida da hipertensão (18,1%), da insuficiência renal aguda (10,0%) e da obesidade (9,3%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Causas sequenciais e contribuintes aos óbitos por condições posteriores à COVID-19. Brasil, 2020-2023.

Causas consequenciais (linhas A, B, C e D)	CID	n	%	Causas contribuintes (linha II)	CID	n	%
Septicemia não especificada	A41.9	2.154	42,9	Hipertensão essencial (primária)	I10	909	18,1
Insuficiência respiratória aguda	J96.0	956	19,1	Diabetes mellitus não especificado - sem complicações	E14.9	637	12,7
Pneumonia não especificada	J18.9	901	17,9	Insuficiência renal aguda não especificada	N17.9	504	10,0
Insuficiência respiratória não especificada	J96.9	519	10,3	Obesidade não especificada	E66.9	466	9,3
Parada respiratória	R09.2	274	5,5	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - sem complicações	E11.9	391	7,8
Outros		213	4,3	Outros		2.110	42,1
Total		5.017	100,00	Total		5.017	100,00

Fonte: elaborado pelos autores. Sistema de Informação sobre mortalidade (SIM).

6 DISCUSSÃO

O presente estudo revela importante registro de número de óbitos causados por condições posteriores à covid-19 entre 2020 e 2023 no Brasil, com diferenças nas taxas de mortalidade entre regiões e unidades federativas brasileiras. Evidenciaram-se ainda diferenças em relação às características sociodemográficas quando comparada a todas as causas de mortalidade. Além disso, a análise das causas consequenciais e contribuintes da cadeia do óbito, revelam achados inéditos que podem contribuir para explicar mortalidade por condições posteriores à covid-19 no Brasil.

Os óbitos por condições pós-covid-19 no Brasil foram relativamente pequenos quando comparado às outras causas, representando apenas 0,7% do total de óbitos no período analisado. Entretanto, considerando que entre 2020 e 2023, foram notificados 38.210.864 casos de síndrome gripal e 2.197.946 casos de síndrome respiratória aguda grave (BRASIL, 2024), que pelo menos 45% das pessoas infectadas pela covid-19 desenvolvem as condições pós-covid (O'MAHONEY et al., 2023) e que a mortalidade por essas condições pode chegar a 20% (LOMBA et al., 2023), acredita-se que esses dados possam estar subnotificados.

Corroborar-se a esta hipótese o fato de que os resultados das tabulações regionais e estaduais de óbito por pós-covid mostraram variações significativas. Os estados de Tocantins e Espírito Santo apresentaram as maiores taxas de mortalidade com grandes diferenças quando comparados a outros estados, além de que em números absolutos, o estado de Espírito Santo superou até mesmo São Paulo, apesar de sua menor população.

Neste ponto, é crucial rememorarmos as publicações de orientações voltadas à vigilância epidemiológica durante o período da pandemia no Brasil e no mundo. Por ser uma doença nova, as adoções de novas definições foram sendo tomadas na medida em que eram identificadas novas condições clínicas. Em 30 de agosto de 2021, o Ministério da Saúde do Brasil lançou orientações preliminares sobre condições pós-covid-19, definindo a síndrome e suas codificações para morbidade e mortalidade (BRASIL, 2021b). No entanto, essa iniciativa veio um ano e meio após o início da pandemia, o que pode ter contribuído para a subnotificação inicial e a inconsistência nos registros.

Por ser um país com dimensões continentais, a capilaridade das informações pode ser um desafio, especialmente em locais de acesso remoto ou áreas carenciais de serviços de saúde. Para o aumento da sensibilidade de toda a rede de serviços de saúde e incorporação das orientações do registro adequado das causas de morte na rotina, são necessárias capacitações contínuas, sensibilizando profissionais de saúde. Os resultados observados com alguns estados, pode refletir estratégias implantadas em seus territórios com melhor êxito.

Observou-se que o pico das notificações de óbito por pós-covid ocorreu no segundo trimestre de 2021. Na sequência, há expressiva queda ao longo do tempo, o que pode estar relacionado ao início da vacinação. Apesar das primeiras doses terem sido iniciadas em janeiro de 2021, o quantitativo era pequeno (6,2 milhões). O maior volume de doses (27,5 milhões) chega ao país a partir do segundo trimestre de 2021 (MOURA et al., 2022).

Um estudo realizado nos Estados Unidos identificou queda de casos de condições pós-covid entre 2022 e 2023, caindo de 18,9% a 11,0% entre adultos maiores que 18 anos com infecção prévia por covid-19. O estudo relacionou o declínio à diminuição da prevalência da infecção por SARS-CoV-2, menor gravidade da infecção aguda, intervenções oferecidas (por exemplo, antivirais) e cobertura vacinal (FORD et al., 2023).

Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2022 demonstrou que o grupo vacinado teve um risco 29% menor de desenvolver condições pós-covid quando comparado ao grupo não vacinado. Entretanto, o trabalho destaca que o efeito protetor só foi observado em pacientes vacinados com duas doses. Não houve significância estatística do efeito protetor da vacina em pacientes vacinado com somente uma dose (GAO et al., 2022).

O perfil dos óbitos por condições pós-covid-19 revelou que a maioria dos casos ocorreu em indivíduos de idade mais avançada, com uma alta incidência entre brancos e pessoas com maior escolaridade. A idade avançada tem sido relatada como um fator de risco para o óbito por condições pós-covid, aumentando o risco em até 113% (AKHTAR et al., 2022; ARUTYUNOV et al., 2021; LEIJTE et al., 2020; PERAZZO et al., 2022; RENDA et al., 2022). A maior mortalidade entre brancos e pessoas com maior escolaridade pode estar relacionada ao acesso desigual aos serviços de saúde e à subnotificação em grupos com menor escolaridade.

As causas consequenciais de óbito indicam que apesar das manifestações da pós-covid serem muito amplas, em vários sistemas, quase metade dos casos de pós-covid-19 resultaram em septicemia não especificada, enquanto a outra metade envolveu complicações respiratórias, como insuficiência respiratória aguda e pneumonia. As septicemias são frequentes em ambientes hospitalares em todo o mundo, refletindo em maior probabilidade de óbito (MARKWART et al., 2020). Cabe salientar que pessoas infectadas com covid-19 enfrentam longos períodos de internação, podendo chegar até 20 dias (ALIMOHAMADI et al., 2022). Assim, acredita-se que a alta incidência de septicemia pode ser reflexo de longas internações hospitalares.

Em relação as causas respiratórias de óbito observadas, um estudo de revisão indica que as sequelas de longo prazo de covid-19 nos pulmões resultam da inflamação crônica com produção sustentada de citocinas pró-inflamatórias. O dano endotelial desencadeia a ativação de fibroblastos, que depositam colágeno e fibronectina resultando em fibrose. Além disso, a ativação do complemento, ativação plaquetária e interações plaquetas-leucócitos, podem resultar no desenvolvimento de estado de hipercoagulabilidade, aumentando o risco de trombose (CROOK et al., 2021). Outras investigações relataram uma alta incidência de comprometimento da função pulmonar e lesão pulmonar pela tomografia computadorizada realizada 3 meses após a alta de sobreviventes de covid-19 (GONZÁLEZ et al., 2021; Xiong et al., 2020).

Entre as causas contribuintes de óbito, as comorbidades mais comuns foram diabetes mellitus, hipertensão, insuficiência renal aguda e obesidade. Esses fatores de risco são frequentemente relatados na literatura como associados a piores desfechos em pacientes com condições pós-covid-19 (GUNSTER et al., 2021; AKHTAR et al., 2022; GÜLEN et al., 2022; SANTOS et al., 2023; KUMAR et al., 2023).

Embora o estudo considere fatores como raça/cor, idade e escolaridade, outras variáveis socioeconômicas e demográficas que podem influenciar a mortalidade por condições pós-covid-19 não foram exploradas em profundidade como renda e acesso a serviços de saúde, implicando em limitações ao presente estudo. Além disso, o banco utilizado de mortalidade não possui informações clínicas da doença como sinais e sintomas que poderiam ser importantes para entendimento dos casos.

Para superar essa limitação, futuras pesquisas poderiam explorar a integração com outras bases de dados. No Brasil, os sistemas e-SUS Notifica e o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (Sivep-gripe), que registram casos de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave, respectivamente, possuem uma ampla gama de informações, incluindo sintomas, comorbidades, dados de vacinação, confirmações laboratoriais e exames de imagem. A integração desses sistemas com o banco de mortalidade permitiria não apenas a qualificação dos dados, mas também a criação de grupos de comparação para os casos de óbito. Essa abordagem possibilitaria a análise de casos registrados que não resultaram em óbito, oferecendo uma perspectiva mais completa e robusta para a compreensão dos fatores associados à mortalidade. Portanto, o relacionamento (*linkage*) entre diferentes sistemas de informação de saúde é crucial para aprimorar a qualidade dos dados e fornecer uma base mais sólida para análises epidemiológicas futuras.

A COVID-19 continua a circular na comunidade, e embora as taxas de mortalidade e morbidade tenham diminuído devido às vacinas e às variantes menos virulentas, é crucial identificar grupos de pacientes com maior risco de óbito e gerenciar os fatores de risco associados. Assim, recomenda-se que em futuras emergências sanitárias, o sistema de vigilância considere a oportunidade de publicação de guias e definições de caso, assim como o meio de divulgação, que deve incluir a capacitação das equipes em todo o território nacional de forma oportuna. Ferramentas de reuniões remotas podem ser úteis para o alcance desses objetivos.

7 CONCLUSÃO

A análise dos óbitos no Brasil entre 2020 e 2023 revelou 5.017 óbitos com causa básica relacionada a condições pós-covid-19. O pico ocorreu no 2º trimestre de 2021, com uma queda média de 28% nos trimestres subsequentes. A região Centro-Oeste apresentou a maior taxa de mortalidade por condições pós-covid-19 durante o período estudado, exceto em 2020, quando a maior taxa foi na região Norte. O estado de Tocantins teve as maiores taxas anuais de mortalidade, exceto em 2021, quando o Espírito Santo registrou o maior número. Observou-se maior proporção de óbitos em brancos, idosos e pessoas com maior escolaridade. As causas consequenciais mais comuns foram septicemia não especificada (42,9%) e eventos respiratórios (52,8%). Entre as causas contribuintes, prevaleceu a diabetes mellitus (20,5%).

REFERÊNCIAS

- AKHTAR, Z., SHARMA, S., ELBATRAN, A. I., LEUNG, L. W., KONTOGIANNIS, C., SPARTALIS, M., ... & GALLAGHER, M. M. (2022). **Medium-term outcomes in COVID-19**. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7), 2033.
- AL-ALY, Ziyad; XIE, Yan; BOWE, Benjamin. **High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19**. *Nature*, v. 594, n. 7862, p. 259-264, 2021.
- ALIMOHAMADI, Y., YEKTA, E. M., SEPANDI, M., SHARAFODDIN, M., ARSHADI, M., & HESARI, E. **Hospital length of stay for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis**. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 17(1). 2022.
- AMAZONAS. Nota Técnica Conjunta nº 09/Fiocruz/ILMD e FVS-AM. **Caracterização genética do SARS-CoV-2 circulante no Estado do Amazonas, 28 de janeiro de 2021**. Disponível em: <https://amazonia.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/01/NOTA-TE%CC%81CNICA-CONJUNTA-N%C2%BA-09.2021.FVS-AM-X-ILMD.FICRUZ-AM-28.01.2021.pdf>. Acesso em: 23 maio de 2023.
- AQUINO, Estela ML et al. **Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. suppl 1, p. 2423-2446, 2020.
- ARUTYUNOV, G. P., TARLOVSKAYA, E. I., ARUTYUNOV, A. G., BELENKOV, Y. N., KONRADI, A. O., LOPATIN, Y. M., ... & OSPANOVA, S. O. **Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”**. *Data from 6-month follow-up*. *Russian Journal of Cardiology*, 26(10), 4708. 2021.
- AYOUBKHANI, Daniel et al. **Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study**. *BMJ*, v. 372, 2021.
- BANCO MUNDIAL. **The world bank Data**. Washington, DC: World Bank, 2023. Acesso em junho de 2023. Disponível em: <https://data.worldbank.org/country/brazil?locale=pt>.
- BARBOSA, Ana Luiza Neves de Holanda; COSTA, Joana Simões de Melo; HECKSHER, Marcos Dantas. **Mercado de trabalho e pandemia da covid-19: Ampliação de desigualdades já existentes?** 2020. Disponível em: repositorio.ipea.gov.br. Acesso em: 18 maio 2023.
- BATIHA, Gaber El-Saber et al. **Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective**. *Virology Journal*, v. 19, n. 1, p. 158, 2022.
- BOING, Antonio Fernando et al. **Area-level inequalities in Covid-19 outcomes in Brazil in 2020 and 2021: An analysis of 1,894,165 severe Covid-19 cases**. *Preventive Medicine*, v. 164, p. 107298, 2022.

BOSERUP, B., MCKENNEY, M., & ELKBULI, A. **Disproportionate impact of COVID-19 pandemic on racial and ethnic minorities**. *The American Surgeon*, 86(12), 1615-1622. 2020.

BRASIL. Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. **Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 fevereiro 2020a. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>. Acesso em: 14 maio 2023.

BRASIL. Portaria nº 454, DE 20 de março de 2020. **Declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (covid-19)**. 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-454-de-20-de-marco-de-2020-249091587>. Acesso em 23 maio 2023.

BRASIL. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19**. Versão 4. Brasília, DF, 2020c. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1096254>. Acesso em: 18 maio 2023.

BRASIL. Portaria nº 1.565, de 18 de junho de 2020. **Estabelece orientações gerais visando à prevenção, ao controle e à mitigação da transmissão da covid-19, e à promoção da saúde física e mental da população brasileira, de forma a contribuir com as ações para a retomada segura das atividades e o convívio social seguro**. 2020d. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.565-de-18-de-junho-de-2020-262408151>. Acesso em 19 maio 2023.

BRASIL. Decreto nº 10.697, de 10 de maio de 2021. **Altera o Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, para criar a Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à covid-19 e remaneja e transforma cargos em comissão e funções de confiança**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 maio 2021. 2021a. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/decreto-n-10.697-de-10-de-maio-de-2021-319003255>. Acesso em: 14 maio 2023.

BRASIL. Nota técnica nº 31/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. **Orientações preliminares sobre "condições pós covid"**. 30 de agosto de 2021. 2021b. Disponível em: <https://rts.saude.gov.br/portal/documento/2581/arquivo>. Acesso em: 23 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Codificação das causas de morte com menção da síndrome inflamatória multissistêmica associada à doença causada pelo Coronavírus – covid-19** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/af_codificacao-causas-morte-simp-covid_23set21_final.pdf/view. Acesso em: 23 de maio de 2023.

BRASIL. Nota técnica nº 39/2022-DEIDT/SVS/MS. **Orientações para a vigilância epidemiológica sobre os casos de covid-19 pela Variante de Preocupação (VOC) Ômicron, com ênfase na sublinhagem BA.2.** 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/sei_ms-0026031586-nota-tecnica-omicron-e-ba-2.pdf/view. Acesso em 23 de maio de 2023.

BRASIL. Portaria nº 913, de 22 de abril de 2022. **Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) e revoga a Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020.** 2022b. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/prt/portaria-913-22-ms.htm. Acesso em 23 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19/view>. Acesso em: 23 de maio de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual para avaliação e manejo de condições pós-covid na Atenção Primária à Saúde** / Ministério da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022d. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_avaliacao_manejo_condicoes_poscovid.pdf. Acesso em: 23 de maio de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Orientações sobre novos códigos de emergência para as causas de morte relacionadas a condições que ocorrem no contexto da covid-19** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **e-SUS Notifica: manual de instruções** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022f. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/e-sus-notifica-manual-de-instrucoes>. Acesso em 31 de julho de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **NOTA TÉCNICA N.º 57/2023 – DGIP/SE/MS. Atualizações acerca das “condições pós-covid” no âmbito do ministério da saúde.** 2023a. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nota_tecnica_n57_atualizacoes_condicoes_poscovid.pdf. Acesso em: 12 de janeiro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19.** 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 30 de julho de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim epidemiológico especial: Doença pelo Novo Coronavírus – covid-19 / Boletim mensal | n°161.** Vigilância da covid-19 no Brasil. Março 2024. Ministério da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2024/boletim-epidemiologico-no-161-coe-coronavirus-mar-2024.pdf/view>. Acesso em: 24 de junho de 2024.

CABRAL, Lara Damiani et al. **Avaliação da correlação entre cobertura vacinal e mortalidade por covid-19 em Santa Catarina.** Revista de APS, v. 26, 2023.

CASTANARES-ZAPATERO D, CHALON P, KOHN L, DAUVIRIN M, DETOLLENAERE J, MAERTENS DE NOORDHOUT C, et al. **Pathophysiology and Mechanism of Long COVID: A Comprehensive Review.** Ann Med. 2022;54(1):1473-87.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Long COVID or Post-COVID Conditions.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=Long%20COVID%20is%20broadly%20defined,after%20acute%20COVID%2D19%20infection>. Acesso em: 11 jan. 2024.

CHIDAMBARAM, Vignesh et al. **Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** PloS one, v. 15, n. 11, p. e0241541, 2020.

CHOI, Bernard CK. **The past, present, and future of public health surveillance.** Scientifica, v. 2012, n. 1, p. 875253, 2012.

CROOK, H., RAZA, S., NOWELL, J., YOUNG, M., & EDISON, P. **Long covid—mechanisms, risk factors, and management.** BMJ, 374. 2021.

CUCINOTTA, Domenico; VANELLI, Maurizio. **WHO declares COVID-19 a pandemic.** Acta bio medica: Atenei parmensis, v. 91, n. 1, p. 157, 2020.

CUI, Shujuan et al. **An updated review on SARS-CoV-2 infection in animals.** Viruses, v. 14, n. 7, p. 1527, 2022.

DATASUS. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde. **Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030 (edição 2013).** Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>. Acesso em 01 de fevereiro de 2024.

DIAS, V. M. C. H. et al. **Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com covid-19**. J. Infect. Control, v. 9, n. 2, p. 1-20, 2020.

DU, Pengqiang et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with severity and death in COVID-19 patients. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, v. 2021, 2021.

FAKILI, Fusun et al. **Post- discharge mortality in the first wave of COVID- 19 in Turkey**. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, v. 15, n. 11, p. 479-484, 2022.

FALLAH-ALIABADI, Saeed et al. **Social vulnerability indicators in pandemics focusing on Covid-19: A systematic literature review**. Public Health Nursing, v. 39, n. 5, p. 1142-1155, 2022.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César et al. **Long-COVID symptoms in individuals infected with different SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review of the literature**. Viruses, v. 14, n. 12, p. 2629, 2022.

FERREIRA LS, MARQUITTI FM, SILVA RL, BORGES ME, GOMES MF, CRUZ OG, et al. **Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: a counterfactual analysis**. Lancet Reg Health Am. 2023;17:100397.

FIOCRUZ. Observatório Fiocruz covid-19. **Boletim especial: balanço de dois anos da pandemia Covid-19: janeiro de 2020 a janeiro de 2022**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2022. 29 p. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/55828>. Acesso em: 27 de julho de 2023.

FIRME, Vinícius de Azevedo Couto; RIBEIRO, Hilton Manoel Dias; TAVEIRA, Juliana Gonçalves. **Local characteristics and the covid-19 pandemic: an analysis focused on the municipalities from the Brazilian state of Minas Gerais**. Economia e Sociedade, v. 31, p. 771-793, 2022.

FLEURY, Sonia; FAVA, Virgínia Maria Dalfior. **Vacina contra covid-19: arena da disputa federativa brasileira**. Saúde em Debate, v. 46, p. 248-264, 2022.

FORD, N. D. **Long COVID and significant activity limitation among adults, by age—United States, June 1–13, 2022, to June 7–19, 2023**. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 72. 2023.

FREDERIKSEN, Lea Skak Filtenborg et al. The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. Frontiers in immunology, v. 11, p. 1817, 2020.

GAO, P., LIU, J., & LIU, M. (2022). **Effect of COVID-19 vaccines on reducing the risk of long COVID in the real world: a systematic review and meta-analysis**. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(19), 12422.

GIOVANELLA, Ligia et al (orgs): **Políticas e Sistema de saúde no Brasil**. Ed Fiocruz, Rio de Janeiro, 2008.

GONZÁLEZ, J.; BENÍTEZ, I.D.; Carmona, P.; SANTISTEVE, S.; MONGE, A.; Moncusí-Moix, A.; GORT-PANIELLO, C.; PINILLA, L.; CARRATALÁ, A.; ZUIL, M.; et al. **Pulmonary Function and Radiological Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort.** Chest 2021, 160, 187–198.

GÜLEN, TA; İMRE, A; BOZOK, T. **Risk factors for hospital mortality of patients with COVID-19 and 6-month follow-up of discharged patients.** Dicle Tıp Dergisi, v. 49, n. 4, p. 579-589, 2022.

HAMID, Husnain et al. **Current burden on healthcare systems in low-and middle-income countries: recommendations for emergency care of covid-19.** Drugs & Therapy Perspectives, v. 36, p. 466-468, 2020.

HELMY, Yosra A. et al. **The covid-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control.** Journal of clinical medicine, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Brasil. Panorama** [internet]; [citado em 03 de junho de 2023]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **Covid-19 Dashboard.** Baltimore, EUA, 2022. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 17 janeiro 2024.

KENNY, Grace et al. **Impact of vaccination and variants of concern on long COVID clinical phenotypes.** BMC Infectious Diseases, v. 23, n. 1, p. 804, 2023.

KHALIL, Omar Arafat Kdudsi; DA SILVA KHALIL, Sara. **SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição.** Revista de Medicina, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.

KOC, Ho Cheng et al. **Long COVID and its Management.** International Journal of Biological Sciences, v. 18, n. 12, p. 4768, 2022.

KORNEVA, Y. S.; MICHURINA, A. P. **Analysis of lethal outcomes in COVID-19 convalescents in multidisciplinary hospital.** Sibirskij Zurnal Kliniceskoj i Eksperimental'noj Mediciny, p. 46-51, 2022.

KUMAR, A., JATTEPPANVAR, B., PANDA, P. K., DHANGAR, P., BAHURUPI, Y. A., ARJUN, K. B., & BAHURUPI, Y. **Predictors of mortality among post-COVID-19 Discharged patients in northern india: a case-control study.** Cureus, 15(3). 2023.

KUODI P, GORELIK Y, GAUSI B, BERNSTINE T, EDELSTEIN M. **Characterization of Post-COVID Syndromes by Symptom Cluster and Time Period up to 12 Months Post-Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Int J Infect Dis. 134:1-7. 2023.

LAI, Chih-Cheng et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (covid-19): The epidemic and the challenges.** International journal of antimicrobial agents, v. 55, n. 3, p.105924, 2020.

LORENZ, Camila et al. **Covid-19 no estado de São Paulo: a evolução de uma pandemia.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 24, 2021.

LANA, Raquel Martins et al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva.** Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. e00019620, 2020.

LAVERY AM, PRESTON LE, KO JY, et al. **Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission — United States, March-August 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(45):1695-9. doi:10.15585/mmwr.mm6945e2.

LEIJTE WT, WAGEMAKER NMM, VAN KRAAIJ TDA, et al. **Sterfte en heropname na ziekenhuisopname met COVID-19. [Mortality and re-admission after hospitalization with COVID-19].** Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5423. Dutch.

LOMBA, Guilherme Schittine Bezerra et al. **Post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients hospitalized in 2020: the impact of chronic kidney disease.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 66, p. e1, 2024.

LOPEZ-LEON, S., WEGMAN-OSTROSKY, T., PERELMAN, C., SEPULVEDA, R., REBOLLEDO, P. A., CUAPIO, A., & VILLAPOL, S. **More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** Scientific reports, 11(1), 1-12. 2021.

MAGNO, Laio et al. **Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil.** Ciencia & saude coletiva, v. 25, p. 3355-3364, 2020.

MAINOUS III, Arch G. et al. **COVID-19 post-acute sequelae among adults: 12 month mortality risk.** Frontiers in medicine, v. 8, p. 2351, 2021.

MARKWART, R., SAITO, H., HARDER, T., TOMCZYK, S., CASSINI, A., Fleischmann-Struzek, C., ... & Allegranzi, B. **Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis.** Intensive care medicine, 46, 1536-1551. 2020.

MASOOD, Mohammed; CHODISETTI, Sai Sundeep; BAHAMMAM, Ahmed S. **Long COVID: The long-term consequences of COVID-19 and the proposed pathophysiological mechanisms.** Journal of Nature and Science of Medicine, v. 6, n. 1, p. 3-11, 2023.

MEYEROWITZ, Eric A. et al. **Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors.** Annals of internal medicine, v. 174, n. 1, p. 69-79, 2021.

MILL, J. G., & POLESE, J. **Síndrome Pós-COVID ou COVID Longa: Um Novo Desafio para o Sistema de Saúde.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 120, e20230750. 2023.

MOURA, Eryl Catarina et al. **Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022**. Revista de Saúde Pública, v. 56, 2022.

MURARO, A. P., Rocha, R., Boing, A. C., Oliveira, L. R. D., Melanda, F. N., & Andrade, A. C. D. S. (2023). **Óbitos por condições de saúde posteriores à covid-19 no Brasil**. Ciência & Saúde Coletiva, 28, 331-336.

MUTHUKA, JOHN et al. **Post-acute Sequelae of COVID-19 Case Fatality Rate and its Associated Covariates: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression**. American Journal of Field Epidemiology, v. 1, n. 2, p. 22-33, 2023.

NALBANDIAN, Ani; DESAI, Amar D.; WAN, Elaine Y. **Post-COVID-19 condition**. Annual Review of Medicine, v. 74, p. 55-64, 2023.

O'MAHONEY, Lauren L. et al. **The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis**. EClinicalMedicine, v. 55, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on covid-19 - 11 March 2020**. [S.l.], 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 14 maio 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO declares end to covid global health emergency. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 23 maio 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Post COVID-19 condition (Long COVID)**. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=It%20is%20defined%20as%20the,months%20with%20no%20other%20explanation>. Acesso em: 11 jan. 2024.

OU, Xiuyuan et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV**. Nature communications, v. 11, n. 1, p. 1620, 2020.

PANAHI, Yunes et al. **An overview on the treatments and prevention against covid-19**. Virology Journal, v. 20, n. 1, p. 1-29, 2023.

PEKAR, Jonathan E. et al. **The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2**. Science, v. 377, n. 6609, p. 960-966, 2022.

PERAZZO, H., CARDOSO, S. W., RIBEIRO, M. P. D., MOREIRA, R., COELHO, L. E., JALIL, E. M., ... & GRINSZTEJN, B. (2022). **In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil**. The Lancet Regional Health–Americas, 11.

RENDA, G., RICCI, F., SPINONI, E. G., GRISAFI, L., D'ARDES, D., MENNUNI, M., ... & PATTI, G. (2022). **Predictors of mortality and cardiovascular outcome at 6 months after hospitalization for COVID-19**. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 729.

SALASC, Fanny et al. **Treatments for covid-19: Lessons from 2020 and new therapeutic options**. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 62, p. 43-59, 2022.

SANTOS, M. M., PEREIRA, I. J., CUBOIA, N., REIS-PARDAL, J., ADRIÃO, D., Cardoso, T., ... & AZEVEDO, L. **Predictors of early and long-term mortality after ICU discharge in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study**. *Plos one*, 18(11), e0293883. 2023.

SEPANDI, Mojtaba et al. **Factors associated with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis**. *Iranian journal of public health*, v. 49, n. 7, p. 1211, 2020.

SILVA, Nathalia Beatriz Lobo da et al. **Prevalência do uso de ivermectina para prevenir COVID-19 durante a pandemia em Mato Grosso: estudo transversal de base domiciliar**. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, p. e230026, 2023.

SUDRE, Carole H. et al. **Attributes and predictors of long COVID**. *Nature medicine*, v. 27, n. 4, p. 626-631, 2021.

TSAMPASIAN, Vasiliki et al. **Risk factors associated with Post- COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA Internal Medicine*, 2023.

UNESCO. **Policy Brief: Education during covid-19 and beyond, 2020**. Disponível em: https://www.un.org/development/desa/dspd/wp-content/uploads/sites/22/2020/08/sg_policy_brief_covid-19_and_education_august_2020.pdf. Acesso em 23 de maio de 2023.

VILCA-ALOSILLA, Juan Jeferson et al. **A systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy tests of covid-19**. *Diagnostics*, v. 13, n. 9, p. 1549, 2023.

XIONG, Y.; SUN, D.; LIU, Y.; FAN, Y.; ZHAO, L.; LI, X.; ZHU, W. **Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes**. *Investig. Radiol.* 2020, 55, 332–339.

WOLF, Jonas Michel et al. **Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022**. *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 1, p. e28366, 2023.

WOODROW, Mireembe et al. **Systematic review of the prevalence of Long Covid**. In: *Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press, 2023. p. ofad233.

WU, Yu et al. **Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA network open*, v. 5, n. 8, p. e2228008-e2228008, 2022.

YUAN, Yongliang et al. **The development of COVID-19 treatment.** *Frontiers in immunology*, v. 14, p. 1125246, 2023.

ZHANG, Jin-jin et al. **Risk and protective factors for covid-19 morbidity, severity, and mortality.** *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 64, n. 1, p. 90-107, 2023.

ZHOU, Peng et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *nature*, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ANEXO A – Atual modelo da declaração de óbito

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito					
I	Cartório	1 Cartório	Código	2 Registro	3 Data		
		4 Município	5 UF	6 Cemitério			
II	Identificação	7 Tipo de Óbito 1 <input type="checkbox"/> Fetal 2 <input type="checkbox"/> Não Fetal	8 Óbito Data	9 Cartão SUS	10 Naturalidade		
		11 Nome do falecido	12 Nome do pai	13 Nome da mãe			
		14 Data de Nascimento	15 Idade Anos completos Meses Dias Horas Minutos Ignorado	16 Sexo <input type="checkbox"/> M - Masc. <input type="checkbox"/> F - Fem. <input type="checkbox"/> I - Ignorado.	17 Raça/cor 1 <input type="checkbox"/> Branca 2 <input type="checkbox"/> Preta 3 <input type="checkbox"/> Amarela 4 <input type="checkbox"/> Parda 5 <input type="checkbox"/> Indígena		
		18 Estado civil 1 <input type="checkbox"/> Solteiro 2 <input type="checkbox"/> Casado 3 <input type="checkbox"/> Viúvo 4 <input type="checkbox"/> Separado judicialmente/ Divorçado 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	19 Escolaridade (Em anos de estudos concluídos) 1 <input type="checkbox"/> Nenhuma 2 <input type="checkbox"/> De 1 a 3 3 <input type="checkbox"/> De 4 a 7 4 <input type="checkbox"/> De 8 a 11 5 <input type="checkbox"/> 12 e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	20 Ocupação habitual e ramo de atividade (se aposentado, colocar a ocupação habitual anterior)	Código		
III	Residência	21 Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)	Código	Número	Complemento	22 CEP	
		23 Bairro/Distrito	Código	24 Município de residência	Código	25 UF	
IV	Ocorrência	26 Local de ocorrência do óbito 1 <input type="checkbox"/> Hospital 2 <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde 3 <input type="checkbox"/> Domicílio 4 <input type="checkbox"/> Via pública 5 <input type="checkbox"/> Outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	27 Estabelecimento	Código			
		28 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc)	Número	Complemento	29 CEP		
V	Fetal ou menor que 1 ano	30 Bairro/Distrito	Código	31 Município de ocorrência	Código	32 UF	
		PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE					
VI	Condições e causas do óbito	33 Idade	34 Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 <input type="checkbox"/> Nenhuma 2 <input type="checkbox"/> De 1 a 3 3 <input type="checkbox"/> De 4 a 7 4 <input type="checkbox"/> De 8 a 11 5 <input type="checkbox"/> 12 e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	35 Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe	Código	36 Número de filhos tidos (Obs: Utilizar 99 para Ignorados) Nascidos vivos Nascidos mortos	
		37 Duração da gestação (Em semanas) 1 <input type="checkbox"/> Menos de 22 2 <input type="checkbox"/> De 22 a 27 3 <input type="checkbox"/> De 28 a 31 4 <input type="checkbox"/> De 32 a 36 5 <input type="checkbox"/> De 37 a 41 6 <input type="checkbox"/> 42 e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	38 Tipo de Gravidez 1 <input type="checkbox"/> Única 2 <input type="checkbox"/> Dupla 3 <input type="checkbox"/> Tripla e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorada	39 Tipo de parto 1 <input type="checkbox"/> Vaginal 2 <input type="checkbox"/> Cesáreo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	40 Morte em relação ao parto 1 <input type="checkbox"/> Antes 2 <input type="checkbox"/> Durante 3 <input type="checkbox"/> Depois 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	41 Peso ao nascer	42 Num. da Declar. de Nascidos Vivos
VII	Médico	ÓBITOS EM MULHERES 43 A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 44 A morte ocorreu durante o puerpério? 1 <input type="checkbox"/> Sim, até 42 dias 2 <input type="checkbox"/> Sim de 43 dias a 1 ano 3 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado ASSISTÊNCIA MÉDICA 45 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado					
		DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR: 46 Exame complementar? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 47 Cirurgia? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 48 Necropsia? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado					
		49 CAUSAS DA MORTE ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte a) Devido ou como consequência de: b) Devido ou como consequência de: c) Devido ou como consequência de: d) Devido ou como consequência de:					
		PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.					
VIII	Causas externas	50 Nome do médico 51 CRM 52 O médico que assina atendeu ao falecido? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Substituto 3 <input type="checkbox"/> IML 4 <input type="checkbox"/> SVO 5 <input type="checkbox"/> Outros					
		53 Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.) 54 Data do atestado 55 Assinatura					
IX	Localid. S/ Médico	PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (Informações de caráter estritamente epidemiológico) 56 Tipo 1 <input type="checkbox"/> Acidente 2 <input type="checkbox"/> Suicídio 3 <input type="checkbox"/> Homicídio 4 <input type="checkbox"/> Outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 57 Acidente do trabalho 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 58 Fonte da informação 1 <input type="checkbox"/> Boletim de Ocorrência 2 <input type="checkbox"/> Hospital 3 <input type="checkbox"/> Família 4 <input type="checkbox"/> Outra 9 <input type="checkbox"/> Ignorada					
		59 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO 60 Logradouro (Rua, praça, avenida, etc.) Código					
		61 Declarante		62 Testemunhas A B			