

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, ECOLOGIA E EVOLUÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA

Giovanna Carla Castro Sena

**MONITORAMENTO DE VARIANTES DO SARS-COV-2 E DA MANIFESTAÇÃO
CLÍNICA DA COVID-19 EM BETIM – MINAS GERAIS.**

Belo Horizonte - MG

Abril de 2023

Giovanna Carla Castro Sena

**MONITORAMENTO DE VARIANTES DO SARS-COV-2 E DA MANIFESTAÇÃO
CLÍNICA DA COVID-19 EM BETIM – MINAS GERAIS.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Genética da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientador: Prof. Dr. Renan Pedra de Souza

Belo Horizonte – MG

Abril de 2023

043

Sena, Giovanna Carla Castro.

Monitoramento de variantes do Sars-Cov-2 e da manifestação Clínica da Covid-19 em Betim – Minas Gerais [manuscrito] / Giovanna Carla Castro Sena. – 2023.

73 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Dr. Renan Pedra de Souza.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Genética. 2. Covid-19. 3. Epidemiologia. 4. Sinais e Sintomas. I. Souza, Renan Pedra de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 575



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Genética

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO	337/2023 entrada
Giovanna Carla Castro Sena	1º/2021 CPF: 021.700.825-90

Às oito horas do dia **27 de abril de 2023**, reuniu-se a Comissão Examinadora de Dissertação, indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "**Monitoramento de variantes do SARS-CoV-2 e da manifestação clínica da COVID-19 em Betim – Minas Gerais**", requisito para obtenção do grau de Mestre em **Genética**. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, **Renan Pedra de Souza**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos Examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição de resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof./Pesq.	Instituição	CPF	Indicação
Renan Pedra de Souza	UFMG	064.488.066-01	APROVADA
Vasco Ariston de Carvalho Azevedo	UFMG	283.171.225-49	APROVADA
Luciana Werneck Zuccherato	UFMG/Bioquímica e Imunologia	039.235.576-04	APROVADA

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 27 de abril de 2023.

Renan Pedra de Souza

Vasco Ariston de Carvalho Azevedo

Luciana Werneck Zuccherato



Documento assinado eletronicamente por **Renan Pedra de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 27/04/2023, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vasco Ariston de Carvalho Azevedo, Professor do Magistério Superior**, em 27/04/2023, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Werneck Zuccherato**, **Usuário Externo**, em 03/05/2023, às 09:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2253984** e o código CRC **B25B2BB6**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Genética

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Monitoramento de variantes do SARS-CoV-2 e da manifestação clínica da COVID-19 em Betim – Minas Gerais"

Giovanna Carla Castro Sena

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Renan Pedra de Souza
UFMG

Vasco Ariston de Carvalho Azevedo
UFMG

Luciana Werneck Zuccherato
UFMG

Belo Horizonte, 27 de abril de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Renan Pedra de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 27/04/2023, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vasco Ariston de Carvalho Azevedo, Professor do Magistério Superior**, em 27/04/2023, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Werneck Zuccherato, Usuário Externo**, em 03/05/2023, às 09:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2254013** e o código CRC **283306D0**.

Dedico esse trabalho ao meu filho, André Sena, que me alegra diariamente, que com sua energia incessante me trouxe ainda mais vontade de viver e ser uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente aos meus pais por sempre serem referências em vários aspectos, e aqui, exclusivamente, ressalto a importância que sempre deram aos estudos.

Minha mãe, Zeni Sena, sempre foi aluna exemplar, dedicada e estudiosa. Seus estudos refletiram na sua carreira, sempre com destaque em tudo que fez.

Meu pai, Gauvane Sena, professor nato, ele consegue te explicar tudo que você puder imaginar, com facilidade e clareza, tem conhecimento sobre tudo que existe.

Vocês são inspirações!

Obrigada infinitamente.

Gratidão ao meu professor Dr. Renan Pedra, sua inteligência e competência é perceptível até em 5 minutos de conversa contigo. Seu profissionalismo com sempre medidas de empatia e paciência para exercer o dom de ensinar é algo incrível. Acredite, eu agradeço a Deus por ter você como meu orientador.

Gratidão ao meu amigo, professor Bruno Klecius, que me incentivou a entrar no mundo da pesquisa, me convidando para atividades acadêmicas e me orientando sem medir esforços em tudo que precisava, desde lembrar de se inscrever em algum congresso, ao tema do artigo para ser enviado e também nos trabalhos concernentes ao mestrado. O melhor professor que a UFOB tem, também tive a honra de ser aluna dele em uma disciplina. Competente e humano, uma pessoa que faz o mundo melhor.

Gratidão a Juliane Salomão por ter me convidado para seu grupo de estudo, através desse momento pude conhecer e querer fazer parte desse meu novo universo, o mestrado em genética.

Obrigada aos meus colegas de laboratório que fizeram parte da minha vida nesse período vivendo aqui em BH. Pessoas que merecem ser citadas pelo nome, Fernanda Souza, você estará para sempre na minha vida, aqui fiz uma amizade única. Hugo Alves, que prazer foi conviver contigo, conhecer essa pessoa boa que você é, teremos muitas histórias para contar. Aos colegas que me ajudaram nas práticas, ou com atenção, carinho e afeto: Rillery Calixto, Isabela Braga, Luiza Guerra, Daniel Queiroz, Rafael Marques.

Um super muito obrigada aos colegas que foram extremamente importantes para construção desse projeto; João Locke, você é referência, que gênio, obrigada por todo apoio e a recepção recebida, Diego Menezes, expert, domina além da genética a informática, fez as imagens e me deu muitas aulas teóricas para o bom funcionamento dos experimentos.

Obrigada, colegas!

Vocês fizeram parte desse momento importante para mim.

“Se você tivesse uma ideia que fosse chocar a sociedade, você a guardaria para si?
(Charles Darwin)

RESUMO

A doença Coronavírus 2019 (COVID-19) é um surto emergente causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). Esse vírus causou pandemia mundial, com crescente de números de mortes alarmantes, até o presente momento com total de 695.196.659 casos confirmados de COVID-19 mundialmente e 6,8 milhões de mortes. O Brasil é o país latino-americano com o maior número de mortes por coronavírus. Foi proposto o monitoramento de variantes do SARS-CoV-2 e da manifestação clínica da COVID-19 em Betim – Minas Gerais, através do material coletado de swab nasofaringe dos residentes dessa cidade. Resultados: Não houve relação estatisticamente significativa entre gênero e o ano de contaminação pela COVID na amostra de Betim-MG. Sobre os sintomas testados, houve uma associação estatisticamente significativa entre os anos testados e todos os sintomas testados. Houve associação entre as seguintes condições e os anos testados: pneumotia, doença cardiovascular crônica, obesidade, doença hepática crônica, diabetes, hipertensão, transplantados, doença oncológica, presença de comorbidade e necessidade de internação. Também houve associação entre a variante da doença e o ano de contaminação. Na comparação por variante, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre as variantes testadas e: mediana da idade, febre, dispneia, desconforto respiratório, dor de cabeça, presença de doença neurológica crônica, doença cardiovascular crônica, diabetes, hipertensão, doença oncológica, presença de comorbidade ou critério de risco, internação e a mediana do intervalo entre sintoma e internação e também a fase de detecção da doença. Conclusão: com o monitoramento das variantes e suas manifestações clínicas foi possível perceber uma mudança no quadro sintomatológico da doença. Além as variações sintomatológicas, é importante o registro e acompanhamento da população com comorbidades prévias, visto que a presença destas implica em agravamento e até mesmo maior número de mortes por COVID-19. Desta forma, é importante o olhar clínico diferenciado para esses indivíduos, reforçando a importância das informações epidemiológicas da população, atenção especial à prevenção e controle de doenças e o tratamento das enfermidades sem interrupções. Resultados como encontrados nesse trabalho podem auxiliar a construção de políticas públicas, baseadas em evidências, para o enfrentamento de novas doenças respiratórias.

Palavras-chave: manifestações clínicas, sintomas, epidemiologia, COVID-19.

ABSTRACT

Coronavirus 2019 (COVID-19) is an emerging outbreak caused by Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2). This virus has caused a worldwide pandemic, with growing numbers of alarming deaths, with a total of 695,196,659 confirmed cases of COVID-19 worldwide and 6.8 million deaths. Brazil is the Latin American country with the highest number of coronavirus deaths. The monitoring of SARS-CoV-2 variants and the clinical manifestation of COVID-19 in Betim - Minas Gerais was proposed, through material collected from nasopharyngeal swab. Results: There was no statistically significant relationship between gender and the year of contamination by COVID in the sample from Betim-MG. Regarding the symptoms tested, there was a statistically significant association between the years tested and all the symptoms tested. There was an association between the following conditions and the years tested: pneumonia, chronic cardiovascular disease, obesity, chronic liver disease, diabetes, hypertension, transplanted patients, oncological disease, presence of comorbidity and need for hospitalization. There was also an association between the disease variant and the year of contamination. In the comparison by variant, a statistically significant association was observed between the tested variants and: median age, fever, dyspnea, respiratory distress, headache, presence of chronic neurological disease, chronic cardiovascular disease, diabetes, hypertension, oncological disease, presence of comorbidity or risk criteria, hospitalization and the median interval between symptoms and hospitalization, as well as the detection phase of the disease. Conclusion: with the monitoring of the variants and their clinical manifestations, it was possible to perceive a change in the symptomatological picture of the disease. In addition to symptomatological variations, it is important to record and monitor the population with previous comorbidities, since their presence implies worsening and even greater number of deaths from COVID-19. Thus, it is important to have a differentiated clinical view of these individuals, reinforcing the importance of epidemiological information on the population, special attention to disease prevention and control, and the uninterrupted treatment of illnesses. Results such as those found in this study can help build public policies, based on evidence, to face new respiratory diseases.

Keywords: clinical manifestations, symptoms, epidemiology, COVID-19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Apresentação esquemática da estrutura e organização do genoma SARSCoV-2.	28
Figura 2 - Regiões onde variantes preocupantes foram relatadas	30
Figura 3- Localização de Betim no mapa do Brasil, estado de Minas Gerais.....	39
Figura 4 - Casos, mortes e variantes em Betim MG.....	37

LISTA DE ABREVIÇÕES

- ACE-2 - Angiotensin-converting enzyme - 2
- BR-040 - Rodovia interestadual 040
- BR-262 - Rodovia interestadual 262
- BR-381 - Rodovia interestadual 381
- COVID-19 - Coronavirus disease 2019
- CoVs - Coronavírus
- CT - Cycle Threshold
- CTD- domínio C-terminal
- E - envelope
- HCoV-229E - Human Coronavirus - 229E
- HCoV-HKU1 - Human Coronavirus - HKU1
- HCoV-NL63 - Human Coronavirus - NL63
- HCoV-OC43 - Human Coronavirus - OC43
- MERS-CoV Middle east respiratory syndrome - Coronavirus
- MERS - Middle east respiratory syndrome
- MG-050 - Rodovia intermunicipal 050
- MG-060 - Rodovia intermunicipal 060
- MG - Estado de Minas Gerais
- M - membrane
- N – nucleocapsid
- NTD-domínio N-terminal
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- ORF - Open Reading Frame
- PCR – Reação da Cadeia de Polimerase
- RBD - Receptor Binding Domain
- RNA – Ácido ribonucléico
- S1 - Spike protein subunit 1
- S2 - Spike protein subunit 2
- SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome - Coronavirus - 2

SARS - Severe acute respiratory syndrome

SUS - Sistema Único de Saúde

SNP - Single Nucleotide Polymorphism

SP - Estado de São Paulo

S - spike

TMPRSS2 - Transmembrane serine protease 2

TRSs - Transcriptional Regulatory Sequences

VoC - Variant of Concern

Vol - Variant of Interest

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 A PANDEMIA DE COVID-19 E SEUS IMPACTOS.	18
1.2 A DOENÇA	20
1.2.1 TRANSMISSÃO	20
1.2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	21
1.2.3 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA.....	24
1.3 O VÍRUS	25
1.3.1 ESTRUTURA GENÔMICA.....	26
1.4 CLASSIFICAÇÕES E DEFINIÇÕES DE VARIANTES SARS-COV-2	28
1.4.1 VARIANTE ALFA	31
1.4.2 VARIANTE BETA.....	31
1.4.3 VARIANTE GAMMA	32
1.4.4 VARIANTE DELTA.....	33
1.4.5 VARIANTE OMICRON.....	34
1.5 DIFERENÇAS DO PERFIL DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ENTRE AS VOCS	35
1.6 VIGILÂNCIA GENÔMICA.....	38
2. OBJETIVOS	41
2.1. GERAL	41
2.2. ESPECÍFICOS	41
3. METODOLOGIA	42
3.1 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS.....	42
3.2 MONITORAMENTO DE VARIANTES	42
3.3 CÁLCULOS ESTATÍSTICOS.....	44
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
REFERÊNCIAS	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 A PANDEMIA DE COVID-19 E SEUS IMPACTOS.

Esta doença foi registrada casos iniciais em Wuhan, província de Hubei, na China, no final de dezembro de 2019¹. Por sua capacidade de disseminação rápida por todo mundo, ligeiramente a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia global em 11 de março de 2020.

A doença Coronavírus 2019 (COVID-19) é um surto emergente causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). Esse vírus causou pandemia mundial, com crescente de números de mortes alarmantes, com o total registrados até outubro de 2022 mais de 37 milhões de casos no Brasil, e 699.197mil mortes por COVID-19, com de total de 695.196.659 casos confirmados de COVID-19 mundialmente e 6,8 milhões de mortes. O Brasil é o país latino-americano com o maior número de mortes por coronavírus^{2,3}.

Com a disseminação contínua e progressiva do vírus, a pandemia afetou vários aspectos dos sistemas de saúde e economia. Foi necessário planejamento e reorganização de suprimentos, disponibilidade de recursos humanos, que garantissem a sustentabilidade do sistema de saúde, além do que precisou ser investido na saúde, houve impactos envolvendo os prejuízos econômicos em toda a população, com a modificação da abertura e funcionamento dos comércios devido às medidas protetivas que foram impostas como tentativa de reduzir o contágio, orientando as pessoas a permanecerem em suas casas, com a saída apenas para casos estritamente necessários, isto é, o isolamento social, como fechamentos de escolas, escritórios públicos, jardins, áreas sociais públicas, proibições de viagens, e tudo que envolvesse contato social⁴. Este cenário ocasionou impactos severos na economia do país, elevou-se a taxa de desemprego, a pobreza e a fome. A pandemia acentuou a desigualdade social no Brasil⁵. Ademais, outro impacto que ocorre após as pandemias é o declínio da expectativa de vida. A pandemia COVID-19 levou a declínios acentuados na expectativa de vida a maior parte da Europa, EUA e Chile, predominantemente devido à elevada mortalidade nas faixas etárias mais velhas. O aumento das taxas de mortalidade acima dos 60 anos contribuiu com o maior declínio da expectativa de vida em todos os países entre 2019 e 2020⁶.

No caso do COVID-19 no Brasil foi estimado nos primeiros 4 meses de 2021 uma redução da expectativa de vida de 1,8 anos, podendo apresentar resultados maiores com o decorrer da pandemia, visto sua rápida disseminação e lentidão no processo de vacinação da população⁷. Em um estudo utilizaram o número total de óbitos notificados no Brasil em 2019 e 2020, e calculou-se a diferença na expectativa de vida entre 2019 e 2020 por estado e sexo. Notaram uma redução de 1,31 anos na expectativa de vida ao nascer de 2019 a 2020, com queda maior para os homens (1,57 anos) do que para as mulheres (0,95 anos). Estimaram também mudanças na expectativa de vida até os 65 anos de idade, com resultados de declínio para o Brasil foi de 0,94 anos para ambos os sexos, 0,66 anos para mulheres e 1,17 anos para homens. Esta expectativa diminuiu em maior percentual para os homens do que para as mulheres em todos os estados, refletindo os maiores riscos dos homens de morrer de COVID-19⁷. A maior queda na expectativa de vida ao nascer e na expectativa de vida até os 65 anos de idade foram estimadas nas regiões Norte e menores nas regiões Sul. Esses dados sugerem que a mortalidade causada pelo SARS-CoV-2 reproduziu desigualdades regionais, refletindo a carga desproporcional da pandemia entre grupos vulneráveis,⁷ visto que estados do Norte e Nordeste têm os piores indicadores de desigualdade de renda, pobreza, acesso à infraestrutura e disponibilidade de médicos e leitos hospitalares⁸.

Adindo ao cenário de alta mortalidade, variações na expectativa de vida, a pandemia do COVID-19 desencadeou outros problemas à saúde da população brasileira, como o aumento de mortes também por outras causas além do COVID-19, devido às dificuldades em tratamentos, ou inaccessos aos cuidados necessários para pessoas com cânceres ou doenças cardiovasculares⁶. Sobrepondo a falta de acesso ao sistema de saúde para indivíduos com alguma enfermidade já existente é acrescentado o risco de aumento de novas doenças como possíveis infecções por mosquitos da dengue ou zika vírus, visto que não receberam atenção para o controle destas durante a pandemia⁹. Um estudo realizado no Brasil comprovou a situação crítica do sistema de saúde para atender à demanda potencial gerada pela pandemia da COVID-19. O sistema de saúde público e privado em diversas regiões do país estava operando além de sua capacidade, o que implica em outros prejuízos para pacientes em casos severos e o não atendimento para pessoas doentes, independente de qual a condição da enfermidade⁸.

Desta forma, percebe-se que o COVID-19 interrompeu os serviços de atenção básica no Brasil, dificultando diagnósticos, tratamentos, prevenções de diversas outras doenças, aumentando progressivamente a demanda por serviços de saúde e que também afetarão os padrões de mortalidade futuros⁷. Diante da gravidade da doença muitas pesquisas foram iniciadas para entendimento do SARS-CoV-2 e métodos para controlar sua disseminação, sendo esforços mundialmente empregados. Ainda com muitos avanços no conhecimento sobre o vírus e sua atuação no corpo humano, continua a preocupação devido ao surgimento de variantes mutantes do vírus, e apesar da diminuição dos registros de casos, e formulações de vacinas, ainda não há um domínio sobre todas as nuances e prejuízos que o vírus pode causar ao ser humano¹⁰. Mesmo com todos esforços de controlar a transmissão, combinado ao desenvolvimento de vacinas e dos esforços contínuos de conscientização da população da gravidade da doença e importância da vacinação em massa, o surgimento ininterrupto de novas cepas variantes do COVID-19 alerta para possíveis ameaças de retrocessos da propagação do SARS-CoV-2¹¹.

1.2A DOENÇA

1.2.1 TRANSMISSÃO

De acordo a OMS a transmissão do SARS-CoV-2 se dá por meio de gotículas respiratórias e rotas de contato. Esta transmissão de gotículas pode acontecer com o contato direto quando um indivíduo que está infectado pode estar próximo, em uma distância de um metro de outro indivíduo, podendo contaminá-lo. A transmissão também pode ocorrer através de fômites no ambiente imediato ao redor da pessoa infectada, sendo este o contato indireto com superfícies no ambiente imediato ou objetos usados na pessoa infectada¹². O vírus pode ser transmitido da boca ou nariz de uma pessoa infectada em pequenas partículas líquidas quando tosse, espirra, fala, canta ou respira. Essas partículas variam de gotículas respiratórias maiores a aerossóis menores¹³. A infecção também pode ser adquirida em ambientes fechados com baixa ventilação ou com grande quantidade de pessoas dentro. Os aerossóis podem permanecer suspensos no ar ou circular mais que a distância conversacional¹³.

O período de incubação, isto é, de tempo em que o indivíduo é exposto ao vírus até o início dos sintomas podem variar de 5 a 6 dias, chegando até mesmo a 14 dias. Este período, conhecido como pré-sintomático, mesmo com ausência de sintomas, estes indivíduos são contagiosos e podem transmitir o vírus a outras pessoas¹⁴. Entretanto, em casos de indivíduos infectados assintomáticos não possuem tempo de incubação especial devido a nenhum sinal clínico. Uma pesquisa descobriu que a carga viral detectada em populações assintomáticas era semelhante à de pacientes sintomáticos, indicando que infecções assintomáticas possuem o mesmo potencial de transmissão, o que pode ocorrer no início do curso da infecção¹⁵.

Visto que as infecções assintomáticas apresentam a mesma infectividade que infecções sintomáticas, os pacientes assintomáticos são agentes ativos na transmissão da doença, e com isso representam um desafio significativo para o controle de infecções¹⁵. Estes indivíduos assintomáticos são como espalhadores invisíveis do vírus, podendo ser responsáveis pelo ressurgimento da pandemia, pois aqueles com a infecção confirmada são retidos em quarentena, ao passo que, estes assintomáticos, não são contidos, e infectam a todos que tem contato, o que acelera a propagação da doença. Além dos assintomáticos, entende-se como espalhadores invisíveis do vírus aqueles indivíduos que apresentaram o resultado falso negativo para o teste de ácido nucleico¹⁶.

1.2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O conceito diagnóstico permanece amplo, não havendo um sinal/sintoma obrigatório para determinar a presença da infecção, sendo variável a manifestação dos sintomas em cada indivíduo¹⁷. Como as manifestações clínicas do SARS-CoV-2 são amplas, os sintomas também podem variar de assintomáticos a sintomas leves, moderados, graves e críticos¹⁸. Assintomáticos referem-se à detecção positiva de ácido nucleico de SARS-CoV-2 em amostras de pacientes, mas não têm sintomas ou sinais clínicos típicos, e nenhuma anormalidade aparente nas imagens, incluindo tomografia computadorizada pulmonar¹⁵. Há indivíduos que são assintomáticos, outros apresentam sintomas leves do trato respiratório superior e outros chegando a pneumonia e a síndrome do desconforto respiratório agudo grave, sendo necessário a intubação em terapia intensiva, entre outras complicações que podem surgir¹⁹.

Segundo a OMS, a doença do COVID-19 quando apresentam algum sintoma, os mais comuns podem ser febre, tosse, cansaço, perda do olfato, perda do paladar, a sintomas menos comuns como dor de garganta, dor de cabeça, diarreia, erupções cutâneas na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou pés, olhos vermelhos ou irritados, até mesmo a sintomas graves como dificuldade em respirar, falta de ar, perda da fala, perda da mobilidade, confusão mental, dor no peito. Além destes, dor nas articulações, dores abdominais, vômitos²⁰. Durante a infecção por SARS-CoV-2 o indivíduo também pode apresentar sintomas neurológicos, desde dor de cabeça, tontura, zumbido, perda de paladar e/ou olfato, transtornos do sono, parestesia, déficits cognitivos desde confusão mental, problemas de memória e problemas de concentração, e os psiquiátricos, como ansiedade e depressão²¹.

Há alguns riscos com probabilidade da doença em seu estado grave ser modulada por fatores como; idade, acometendo principalmente idosos; sexo masculino; grupo sanguíneo A; diferenças socioeconômica da população, agravada pela dificuldade de acesso a atendimento médico e hospitalar; deficiência de vitaminas D e Zinco; presença de comorbidades, como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças renais, cardíacas e hematológicas²², câncer e doença de Parkinson²³.

Após o período de infecção, os pacientes podem apresentar sintomas recorrentes de fadiga profunda, falta de ar, tosse, dor no peito, palpitações, dor de cabeça, dor nas articulações, mialgia e fraqueza, insônia, formigamento, diarreia, erupção cutânea ou perda de cabelo, dificuldade no equilíbrio e na marcha, problemas de memória e concentração e piora da qualidade de vida²⁴. Há registros de sintomas que persistiram além da fase aguda da infecção, causando implicações para o funcionamento e a qualidade de vida associados à saúde dos indivíduos²⁵. Estes sintomas persistentes são descritos na literatura utilizando-se do termo COVID Longo, por apresentar sintomas de longa duração. Alguns autores utilizam este termo para pessoas que testaram positivo para o COVID-19 e apresentaram sintomas 28 dias após o diagnóstico²⁶ enquanto outros estudos utilizam para descrição de sintomas com duração superior a três meses após o início do primeiro sintoma²⁷. Estes pacientes com presença de COVID Longo podem necessitar de cuidados multidisciplinares envolvendo o acompanhamento de longo prazo dos sintomas, monitoração para identificação de possíveis complicações que urgem a intervenção

clínica, possíveis necessidade de reabilitação física e/ou mental, e apoio aos serviços sociais²⁸. Disto posto, presume-se que o quadro de COVID persistente caracteriza um problema complexo de saúde, pois poderão recorrer ao sistema de saúde e carecerão de atenção por um tempo mais longo que o usual que o COVID-19 apresenta. Isso pode predizer um impacto na atenção primária de saúde.

No Brasil existe o maior sistema público e universal de saúde do mundo, o Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS, criado em 1990, implantou programas de saúde e tem alcançado acesso quase universal aos serviços de saúde para a população brasileira. O SUS tem contribuído para o aumento do uso dos serviços de saúde, melhores resultados em saúde e melhoria da equidade em saúde da população²⁹. Estima-se que no Brasil aproximadamente 75% da população não tem plano de saúde privado e é dependente exclusivamente do SUS. Com a pandemia do COVID-19 vários estados brasileiros tiveram que lidar com demanda maior do que a capacidade disponível do SUS, e mostrou superlotação em várias unidades, longas filas para leitos de cuidados gerais e intensivos³⁰.

Algo que mudou substancialmente o desfecho das manifestações clínicas foi a criação das vacinas. Esta foi uma medida de controle de saúde pública e o controle da infecção na população com objetivo de mitigar a transmissão do vírus que ocasiona a COVID-19. Devido ao impacto negativo mundialmente, a pesquisa em busca de vacina para mitigar o problema da ocorreu forma extremamente rápida devido a emergência que urgia¹¹. Foi então possível concluir o produto que desencadeia o sistema imunológico levando à produção de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. De acordo com o Painel coronavírus da OMS (COVID-19), até 23 de fevereiro de 2023, foram aplicadas em todo o mundo o total de 13.226.873.459 doses de vacina administradas, e 5.512.651.259 pessoas vacinadas com pelo menos uma dose e 5.073.506.281 pessoas totalmente vacinadas³¹.

No Brasil, a partir de 3 de janeiro de 2020 à 10 de outubro de 2022, foram confirmados 34.699.017 casos de COVID-19, com 686.573 óbitos, notificados à OMS, e até 16 de setembro de 2022, foram aplicadas 479.103.959 doses de vacina administradas, e total de 183.587.361 pessoas vacinadas com pelo menos uma dose, e 165.192.077 pessoas totalmente vacinadas³. As vacinas utilizadas no Brasil são AstraZeneca-Vaxzevria (18 jan 2021), Pfizer BioNTech – Comirnaty (03 mai 2021),

Janssen-Ad26.COV 2-S (23 jun 2021), Sinovac-CoronaVac (17 jan 2021), SII-Covishield (17 jan 2021)².

1.2.3 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

O SARS-CoV-2 apresenta um tropismo por tecidos de vias aéreas superiores e inferiores. Com a porta de entrada principal a mucosa nasal, bucal e ducto lacrimal³². Um dos fatores que determinam o tropismo de um vírus são os receptores de entrada celular³³, sabe-se que o SARS-CoV-2 utiliza como entrada para as células hospedeiras os receptores de enzimas conversor de angiotensina 2 (ACE2)³⁴. O ACE2 é expresso em múltiplos tecidos do corpo humano, com maior presença no trato gastrointestinal (intestino delgado), rim, testículos e coração. No trato respiratório superior, as transcrições ACE2 são detectadas nas células epiteliais dos brônquios, laringe, nasal (células secretas ciliadas e cálices), seios respiratórios, amígdalas, mucosa bucal e queratinócitos de língua. A expressão ACE2 foi também detectada no epitélio olfativo, mas não nos neurônios receptores³⁵. Devido a entrada por receptores ACE2, os sintomas respiratórios são mais frequentes, por infectar as células epiteliais alveolares. Há indícios de que a replicação viral inicia na mucosa do trato respiratório superior, continuando outras replicações no trato inferior³². Ainda que as células ACE2 serem altamente expressas nas células epiteliais nasais³⁶, é importante ressaltar que o novo coronavírus pode se utilizar de outros receptores celulares³⁷.

Todos os coronavírus codificam uma glicoproteína superficial, Spike, que se liga ao receptor das células hospedeiras e intermedia a entrada do vírus. Com a síntese do seu envelope na membrana celular é enviado seu nucleocapsídeo no citoplasma do hospedeiro³⁸. A Glicoproteína Spike (S), é uma proteína estrutural no envelope externo do SARS-CoV-2, que é ativado por protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), o que permite que o vírus se ligue a ACE2, entrando na célula e é proliferado³⁹. Desta forma, ao ligar-se nos receptores de ACE2, o SARS-CoV-2 entra no entra no citosol da célula humana via clivagem proteolítica ácido-dependente da proteína S por uma catepsina, TMPRSS2 ou outra protease, seguida pela fusão das membranas viral e celular⁴⁰. A clivagem da proteína S ocorre em dois locais dentro da porção S2 da proteína, com a primeira clivagem para afastar os domínios RBD e de fusão da proteína S, e o segundo para expor o peptídeo de fusão (clivagem em S2').

Clivagem em S2' expõe um peptídeo de fusão que se insere na membrana, seguido pela junção de duas repetições heptadas em S2 formando um feixe antiparalelo de seis hélices. A formação deste feixe resulta na fusão e liberação final do genoma viral no citoplasma⁴⁰. Ao SARS-CoV-2 adentrar a célula por meio do receptor ACE2, inicia-se o processo de replicação de seu material genético, inibe-se a imunidade inata via interferon, aumentando a carga viral, o que desencadeia a tempestade de citocinas, agravando o estado geral do paciente. O termo tempestade de citocinas é utilizado nomeando o processo de resposta exacerbada, hiperativa, descontrolada do sistema imune frente à infecção do SARS-CoV-2. Este fenômeno não é exclusivo deste vírus, podendo ser observado em outras infecções e doenças não infecciosas⁴¹.

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 infecta células que expressam os receptores de superfície da ACE2 e TMPRSS2, resultando na entrada do vírus através da maquinaria endocítica ou por fusão na membrana plasmática. O genoma viral é liberado no citosol após a fusão das membranas virais e do hospedeiro, e sofre replicação, transcrição, tradução e montagem para formar progênes virais que são liberadas no espaço extracelular por meio de mecanismos desconhecidos. A amplificação e liberação do vírus leva à piroptose da célula hospedeira e liberação de padrões moleculares associados ao dano, incluindo ATP, ácidos nucleicos e oligômeros ASC. Isso é acompanhado pela secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, culminando em uma tempestade de citocinas. Por outro lado, a apresentação do antígeno restrito ao MHC-I é regulada negativamente, provavelmente pela ligação da proteína viral Orf8, resultando em ativação atenuada das células T, contribuindo assim para a característica clínica comum da linfopenia³⁸.

1.3 O VÍRUS

Os coronavírus são vírus de RNA de fita positiva, de 26 a 32kb, com aproximadamente 125nm de diâmetro⁴², está entre os maiores genomas de vírus de RNA conhecidos⁴³. Os Coronavírus pertencem à família *Coronaviridae*, estes são o maior grupo de vírus pertencentes à ordem de *Nidovirales*. Os *Coronaviridae* podem ser subdivididos em quatro gêneros principais, alfa-(grupo 1), beta-(grupo 2), gama-(grupo 3) e deltacoronavírus (grupo 4)⁴⁴ O SARS-CoV-2 é considerado como membro da linhagem B do gênero *Betacoronavírus* (β -CoV)⁴⁵.

1.3.1 ESTRUTURA GENÔMICA

O genoma do SARS-CoV-2 é considerado grande para vírus de RNA, com 29.903 pares de bases, apresentam uma organização genômica altamente conservada, embalado dentro de um capsídeo helicoidal formado pela proteína nucleocapsídeo (N) e ainda cercado por um envelope. O envelope viral possui três proteínas estruturais, a proteína da membrana (M) e a proteína envelope (E) e a glicoproteína da superfície do pico Spike (S) estão envolvidas na montagem do vírus⁴⁶. Entre essas proteínas estruturais, a Spike forma grandes saliências da superfície do vírus, dando aos coronavírus a aparência de ter coroas (origem de seu nome; *corona* em latim significa coroa)⁴⁷.

A proteína S (~150 kDa) faz a intermedia a ligação do vírus aos receptores da superfície da célula hospedeira, permitindo a fusão e entrada viral⁴⁰. A glicoproteína da superfície desempenha um papel essencial na ligação aos receptores na célula hospedeira e determina o tropismo hospedeiro⁴⁶. A proteína S é composta por duas subunidades funcionais que são o S1 e S2. O S1 compõe o grande domínio de ligação ao receptor da proteína S e S2 forma a haste do espigão⁴⁰. A função da subunidade S1 é ligar-se ao receptor na célula hospedeira. A função da subunidade S2 é fundir as membranas de vírus e células hospedeiras⁴⁸.

A proteína M é pequena (~25–30 kDa), e mais abundante, com três domínios transmembrana é a proteína estrutural que define a forma do envelope viral. A proteína M existe como um dímero, podendo adotar duas conformações diferentes permitindo que ela promova a curvatura da membrana, e também se ligar ao nucleocapsídeo⁴⁴.

A proteína E (~8–12 kDa) é a menor das principais proteínas estruturais. Esta proteína transmembrana tem um ectodomínio N-terminal e um endodomínio C-terminal com atividade de canal iônico⁴⁴. Durante o ciclo de replicação, E é abundantemente expresso dentro da célula infectada, e uma pequena porção é incorporado ao envelope do vírus. Esta proteína é importante na produção e na maturação do vírus⁴⁰.

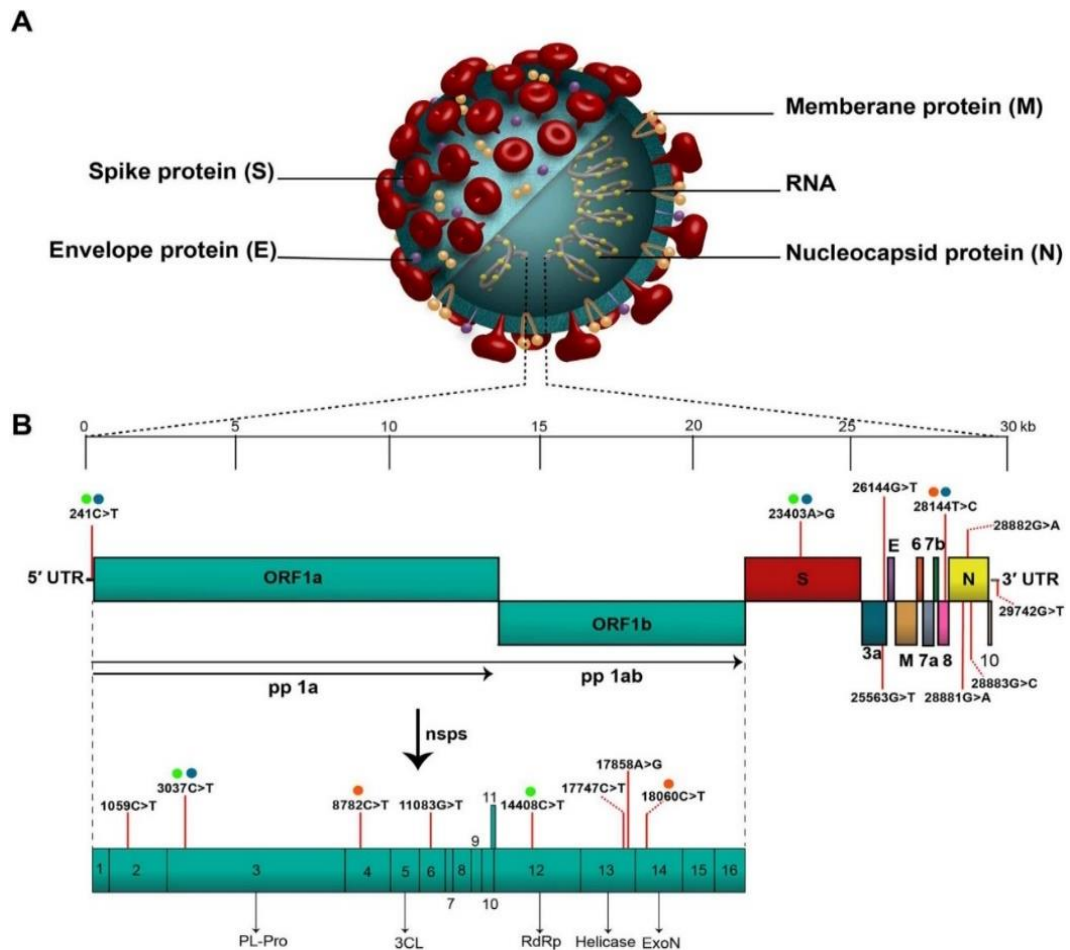
A proteína N é a única que se liga ao genoma do RNA⁴⁰. A proteína é composta por dois domínios separados, um domínio N-terminal (NTD) e um domínio C-terminal

(CTD). Foi sugerido que a ligação ideal de RNA requer a contribuição de ambos os domínios. Também está envolvido na montagem e replicação viral, resultando na formação completa do virion⁴⁴.

O genoma do SARS-CoV-2 apresenta por volta de dez quadros de leitura abertos (ORFs). Os dois terços do terminal 5' do genoma ORF1a/b codificam duas grandes poliproteínas, que formam o complexo da transcriptase da replicase viral. As outras ORFs do SARS-CoV-2 perfazem um terço do seu genoma, codificando as mesmas quatro proteínas estruturais principais; proteína Spike (S), envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N) além de várias proteínas acessórias com funções desconhecidas que não participam na replicação viral⁴⁰.

A tradução pode começar nos ORFs, estes são cada sequência de RNA entendidas para incluir um códon de início (AUG), um códon final Stop (UAG, UAA ou UGA), e os códons entre eles⁴⁹. O primeiro ORF que perfaz aproximadamente 67% de todo o genoma do SARS-COV-2, é capaz de codificar 16 proteínas não estruturais (nsps), enquanto os ORFs restantes codificam proteínas acessórias e proteínas estruturais⁵⁰.

Figura 1 - Apresentação esquemática da estrutura e organização do genoma do SARS-CoV-2 com base na sequência de referência ⁵¹



(A) O virion é coberto pelas proteínas spike (S), bem como as proteínas membrana (M) e envelope (E) são colocadas entre as proteínas S no envelope do vírus. O RNA genômico é cercado por proteínas nucleocapsídeo fosforiladas (N) dentro de bicamadas fosfolipídicas.

(B) O genoma SARS-CoV-2 (nucleotídeos de 29903) é composto pelo UTR de 5', ORF1a/b codificando 16 nsps para replicação, quatro genes que codificam proteínas estruturais, incluindo proteínas S, E, M e N, seis genes acessórios que codificam seis proteínas acessórios como ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 e ORF10, bem como o UTR de 3'. A localização das dezessete mutações de alta frequência e co-mutações relatadas na literatura são mostradas no genoma por linhas vermelhas verticais e círculos com cor semelhante, respectivamente. Abreviações: SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2; 5' UTR, 5' região não traduzida; OFR, quadro de leitura aberto; nsp, proteína não estrutural ⁵¹.

1.4 CLASSIFICAÇÕES E DEFINIÇÕES DE VARIANTES SARS-COV-2

O SARS-CoV-2, assim como todos os vírus evoluem com o tempo. A maioria das mudanças tem pouco ou nenhum impacto nas propriedades do vírus. Contudo, algumas alterações podem afetar as propriedades do vírus, desde a transmissão, a

gravidade da doença associada ou o desempenho de vacinas, medicamentos terapêuticos, ferramentas de diagnóstico ou outras medidas de saúde pública e sociais⁵².

A taxa de mutação do SARS-CoV-2 observada esteve em aproximadamente duas mutações por mês⁵³. No início da pandemia, declarou-se que a evolução viral seria um problema. Como foi percebido com a mutação D614G, em fevereiro de 2020, detectada na Europa, estava associada a cargas virais mais altas, aumentando sua infectividade, devido ao aumento da ligação do pico do vírus ao receptor ACE2. Desde o surgimento dessa variante, outras várias variantes com implicações infecciosas foram identificadas em todo o mundo⁵³.

Os sistemas de nomenclatura da linhagem SARS-COV-2 por GISAID, Nextstrain e Pango são atualmente usados por pesquisadores, porém apresentam certas dificuldades para a população em geral, pensando em simplificar e otimizar comunicação pública sobre o tema, o Grupo de Trabalho de Evolução do Vírus da OMS recomendou o uso de letras do alfabeto grego para nomear variantes de SARS-CoV-2, ou seja, Alfa, Beta, Gama, Delta, que são mais fáceis e práticas de serem discutidas por públicos não científicos. Ao utilizar este esquema de nomeação e referir-se à sequência genômica do SARS-CoV-2 identificado a partir dos primeiros casos (dezembro de 2019), sugere-se utilizar o termo "vírus índice"⁵²

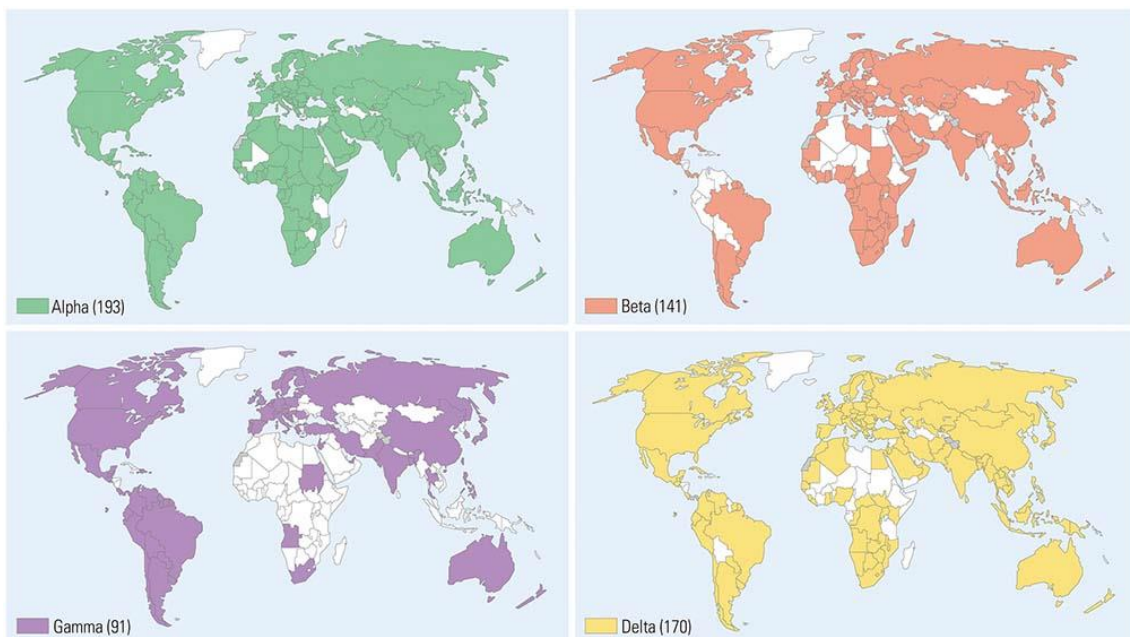
A OMS, em colaboração com parceiros, redes especializadas, autoridades nacionais, instituições e pesquisadores vêm monitorando e avaliando a evolução do SARS-CoV-2 desde janeiro de 2020. Durante o final de 2020, o surgimento de variantes que representassem um risco aumentado para a saúde pública global levou à classificação das variantes do SARS-CoV-2 que inclui variante de interesse (VOI), variante de preocupação (VOC). A classificação da variante pode ser diferente de acordo com a situação de cada país⁵².

O VOI é definido como uma variante SARS-CoV-2 com alterações genéticas previstas ou conhecidas por afetar características do vírus, como transmissibilidade, gravidade da doença, fuga imunológica, diagnóstico ou fuga terapêutica; e identificados para causar transmissão comunitária significativa ou múltiplos aglomerados de pessoas infectadas, em vários países com prevalência relativa crescente, bem como aumento do número de casos ao longo do tempo, ou outros

impactos epidemiológicos aparentes para sugerir um risco emergente à saúde pública global⁵³. O VOC é definido como uma variante SARS-CoV-2 que atende à definição de um VOI que se associa a uma ou mais das seguintes mudanças em um grau de significância global da saúde pública: 1) aumento da transmissibilidade ou mudança prejudicial na epidemiologia COVID-19; 2) aumento da virulência ou mudança na apresentação da doença clínica; ou 3) diminuição da eficácia da saúde pública e medidas sociais ou diagnósticos, vacinas e terapêuticas disponíveis⁵³.

Em 30/08/2021, quatro variantes de preocupação foram designados pela OMS, Alfa (inicialmente identificada no Reino Unido)⁵⁴, Beta (identificado na África do Sul)⁵⁵, Gama (inicialmente identificada no Brasil)⁵⁶ e Delta inicialmente (identificado na Índia)⁵⁷, e de acordo a vigilância epidemiológica da OMS essas variantes se espalharam para vários países registrando 193 países (Alfa), 141 (Beta), 91 (Gama) e 170 (Delta)⁵³.

Figura 2 - Regiões onde variantes preocupantes foram relatadas (em 31 de agosto de 2021).



Fonte ⁵³

Todos os VOCs apresentam mutações no RBD e no NTD, dos quais a mutação N501Y localizada no RBD é comum a todas as variantes, exceto a variante Delta, o que resulta em maior afinidade da proteína de pico aos receptores ACE2, aumentando o apego viral e sua subsequente entrada nas células hospedeiras. Juntamente com o

NBD, o RBD serve como alvo dominante de neutralização e facilita a produção de anticorpos ou vacinas¹¹. Vale ressaltar que mutações do vírus podem aumentar a capacidade de propagação e infectividade, assim como pode reduzir o efeito protetor dos anticorpos presentes após a infecção, vacinação ou terapias de anticorpos⁵⁸.

1.4.1 VARIANTE ALFA

A Alfa foi a primeira variante de preocupação, devido seu aumento de transmissão e número de replicações virais em comparação com seus antecessores. A VOC Alfa foi relatada ter uma transmissibilidade de 1,3-1,5 vezes a mais que a cepa original⁵⁹. Esta variante apresentou 23 mutações em comparação com a cepa anterior, nas quais 8 afetam a proteína de pico do vírus. Destas, 2 aumentam a capacidade da proteína de pico se ligar ao receptor ACE2⁵⁸. A mutação N501Y presente no domínio de ligação do receptor de glicoproteína S (RBD) na posição 501 e resulta em asparagine aminoácido (N) sendo substituído por tyrosina (Y). A mutação N501Y aumenta a afinidade de ligação através de um local de ligação adicional para ACE2. A mutação deleção H69/V70 está associada à evasão imunológica e não é detectada por ensaios pcr de gene S, resultando em falha no alvo do gene S. A mutação P681H perto do local do decote S1/S2 facilita a entrada de células epiteliais⁵⁹. Mutações N501Y e a exclusão HV69-70, que juntas aumentam a capacidade de transmissibilidade em aproximadamente 75%⁵⁸. Como resultado dessas mutações, houve um aumento no percentual de internações e mortalidade. A variante Alfa apresenta maior carga viral nasofaríngea e afinidade mais forte para a ligação do receptor ACE2⁵⁹.

1.4.2 VARIANTE BETA

Ao comparar a Beta com a selvagem, a variante apresentou 12 mutações não sinônimas e uma deleção. A maioria das mutações (7) e deleção (1) encontradas está localizada na proteína S, enquanto as demais estão localizadas nas regiões ORF1a, proteína E e proteína N⁶⁰. O alto número de mutações nas regiões imunodominantes

da proteína S, incluindo três (K417N, E484K e N501Y) afetam o domínio de ligação receptora RBD da proteína de pico. Isto pode afetar a propagação e a patogenicidade do vírus⁵⁸. E quatro na região NTD, sugere possibilidade de escape dos anticorpos neutralizantes. A mutação N501Y, está relacionada a maior afinidade do vírus pelo receptor ECA-2 e a maior resistência à neutralização por anticorpos, as mutações E484K e K417N, desempenham papel fundamental na interação do vírus com o receptor e na evasão imunológica. Na mutação E484K, o ácido glutâmico (aminoácido com carga elétrica negativa) é substituído por uma lisina (aminoácido carregado positivamente). Essa mudança de carga na região flexível do RBD parece criar uma interação significativamente mais forte com o receptor celular. E, a mutação K417N (substituição da lisina por asparagina) parece influenciar minimamente a interação do vírus com a célula alvo. Entretanto, o conjunto das três mutações intensifica a afinidade do vírus pelo receptor, aumentando a transmissibilidade e permitindo escape da neutralização por anticorpos anti-SARS-CoV-2⁶⁰.

1.4.3 VARIANTE GAMMA

Esta variante contém 17 mutações não sinônimas: [L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I e V1176F] na proteína S, [S1188L, K1795Q e E5665D] em ORF1ab, [E92K] em ORF8 e [P80K] na proteína N; 1 supressão: [SGF 3675-3677del] em ORF1ab; e quatro mutações sinônimas. Gama é a variante do SARS-CoV-2 que acumula o maior número de mutações na proteína S (12 mutações)⁶¹. A mutação N501Y está presente nas três variantes, enquanto as mutações L18F, K417T, E484K e D614G estão presentes nas variantes Beta. Este grupo de mutações S tem implicações importantes para a evasão da imunidade mediada por anticorpos. A eficácia da neutralização sérica contra o vírus que contém a mutação E484K foi diminuída tanto na vacinação quanto nos soros convalescentes⁶¹. Três mutações foram descobertas na área RBD. Essas mutações melhoraram a afinidade de ligação do ACE2 humano, bem como a taxa de transmissão. A fuga imune, a carga viral e a reinfeção viral são aumentadas pela mutação. Segundo as estatísticas, essa variação causa um rápido aumento de casos no Brasil, o que leva a maior hospitalização, infecciosidade e gravidade da doença⁶².

1.4.4 VARIANTE DELTA

A variante Delta, B.1.617.2, tem 23 mutações em comparação com variante Alfa. Na proteína Spike carrega um total de 12 mutações. Quanto mais as proteínas spike sofrem mutações, mais difícil é para o sistema imunológico identificá-las e para os anticorpos se ligarem para a subsequente erradicação do vírus. Dessa forma, esta nova proteína spike que escapa do sistema imunológico permite uma melhor ligação às células humanas, infectando-as de forma mais eficaz, fazendo disso a variante delta mais transmissível ainda. As mutações do gene spike nesta variante B.1.617.2 são T19R, L452R, T478K, D614G, P681R e d960N, com deleções nas posições 157 e 158. As mais notáveis são as mutações da proteína spike L452R e P681R. A mutação L452R substitui uma arginina por uma leucina na posição 452, sugerindo que a proteína spike se ligue ao receptor ACE2 com maior afinidade. O receptor ACE2 é um receptor encontrado no hospedeiro humano em muitas células do corpo que permite que a proteína spike do SARS-CoV-2 se ligue a esse receptor. Isso pode ajudar a evitar anticorpos estimulados pela vacina para se ligar à proteína spike, porque o receptor ACE2 está ligado à proteína spike com maior afinidade. E a substituição P681R, mostra que a arginina substitui a prolina na posição 681, e essa mutação ajuda a clivar a proteína spike precursora às formas ativadas da proteína spike chamadas S1 e S2. Isso permitiria uma fusão e integração superiores do vírus à célula hospedeira em comparação com variantes sem essa mutação. A Delta teve sua conformação alterada no domínio receptor-vinculação (RBD) ditando sua forte afinidade com o receptor ACE humano, aumentando a eficiência do decote da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), e por isso é possível a entrada viral de forma eficiente, evitando a membrana das células hospedeiras. A invasão do receptor ACE2 da célula hospedeira é altamente dependente da conformação do RBD. Com isso, é possível afirmar que as mutações na região RBD aumentam a taxa de transmissão e a taxa de infectividade da variante Delta⁶³. A variante Delta mostrou-se altamente infecciosa, sendo a principal transmissora de SARS-CoV-2 em 19 países representando 68,3% dos casos, superando a variante Alfa, que antes era o tipo dominante nestes. Estudos apontaram que essa variante tem de 97% a 100% mais infectividade que a cepa original, indicando que sua alta infectividade está ligado ao menor período de incubação e a sua alta carga viral. Ao observar pacientes infectados

pelas variantes Delta e Alfa, o tempo médio de contato com a variante para resultado positivo em PCR foi de 4 dias para variante Delta e de 6 dias para Alfa, o que indica que a replicação de Delta foi acelerada países⁶⁴.

1.4.5 VARIANTEOMICRON

A 5ª variante de preocupação *Ômicron*⁶⁵ em 24 de novembro de 2021, foi relatado à OMS essa nova variante SARS-CoV-2, B.1.1.529, e após 2 dias essa variante foi classificada como uma nova variante de preocupação⁶⁶. Da linhagem pango B.1.1.529 (também inclui a BA.1, BA.2, BA.3, B.4, BA.5 e linhagens descendentes)⁵². A variante *Ômicron* é ainda mais preocupante por sua alta taxa de transmissibilidade e reinfeção, e ocasionou rápida disseminação⁶⁷. Sua rápida disseminação deve-se principalmente à sua capacidade de evasão imunológica, que é responsável pela infecção de indivíduos vacinados e previamente infectados, além das alterações de entrada celular e tropismo que facilita sua transmissão, assim como demonstrou causar mais infecções assintomáticas do que as outras variantes, o que pode contribuir para a disseminação silenciosa do vírus⁶⁸. A *Ômicron* foi rapidamente reconhecido como um VOC devido a mais de 30 alterações na proteína de pico do vírus, juntamente com o aumento acentuado no número de casos observados na África do Sul¹¹. Apresenta mutações acumuladas, com mais de 30 mutações na proteína Spike (S), nas quais 15 dessas ocorrem no domínio de ligação receptora (RBD), sendo este o local vital de ligação à enzima receptora hospedeira 2 (ACE2) para a entrada do SARS-CoV-2, e alvo-chave de neutralizar anticorpos produzidos por anticorpos de resposta imune e terapêutica. Isto é, está relacionado com o poder de transmissão, aumento na apresentação da doença, e imunidade protetora natural ou induzida por vacinas⁶⁶. A modelagem inicial sugere que o *Ômicron* mostra um aumento de 13 vezes na infecciosidade viral, e é 2,8 vezes mais infeccioso que a variante Delta¹¹. A variante *Ômicron* tem a capacidade de se dispersar com maior rapidez e infectar um maior número de pessoas que a variante Delta, é estimado que a *Ômicron* pode infectar de 3 a 6 vezes mais. Os primeiros casos dessa variante a relacionaram a uma doença leve, o que se faz acreditar que possa ser menos grave do que a outras⁶⁹. O RBD da proteína S, que se liga à ACE2 para a entrada do vírus

na célula humana está presente em maior concentração na Ômicron, enquanto a variante Delta tem 2 a Ômicron tem 15 mutações⁶⁷.

1.5 DIFERENÇAS DO PERFIL DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ENTRE AS VOCS

Todas essas alterações e mutações virais implicam em mudanças nas manifestações clínicas, visto a forma que o vírus interage com o hospedeiro. Por isso, é possível observar que inicialmente alguns sintomas eram frequentes, sendo anteriormente usados como critério para o diagnóstico, mas com passar do tempo, e surgimento de variantes, os sintomas oscilaram, não apresentando sempre todos aqueles observados inicialmente.

No início de 2020, estudos clínicos na Ásia apontaram sintomas frequentes sendo febre, tosse, dispneia, produção de escarro, mialgia, artralgia, cefaleia, diarreia, rinorreia, dor de garganta. No entanto, um número crescente de relatos da Europa Reino Unido e Oriente Médio passaram a destacar um sintoma atípico da doença, incluindo disfunções olfativas e gustativas. E, em um estudo com 542 pacientes étnicos latino-americanos resultou em (81,9%) apresentaram disfunção olfatória (DO) relacionada à infecção, e entre esses pacientes, 67,5% apresentaram perda parcial do olfato, 14,4% perda total do olfato, devido a COVID-19⁷⁰. Disto, a Organização Mundial da Saúde incluiu a perda de olfato/paladar como novo sintoma da COVID-19, o que ressaltava a anosmia como potencial sintoma de triagem que poderia contribuir para a indicação de casos suspeitos e educar o mesmo sobre a necessidade do isolamento⁷¹.

À medida que a epidemia de COVID-19 se espalhava em todo do mundo, foi percebido casos de reinfeção com a mesma cepa ou uma cepa diferente após a infecção inicial pelo SARS-CoV-2. De fato, pessoas reinfectadas foram relatadas durante o presente surto⁷². Com esses casos, foi registrado sintomas altamente heterogêneos. Em um estudo de uma coinfeção dupla de linhagem SARS-CoV-2 em um caso prolongado de COVID-19 foi possível observar uma variabilidade na sintomatologia da COVI-19 com diferentes variantes⁷³. E com isso, foi modificando as manifestações clínicas da COVID-19, ao passar do tempo e suas variantes.

Em 2021 já foram registrados outros sintomas que eram mais recorrentes. Em uma revisão sistemática foi possível perceber isso, incluindo um total de 41.409 indivíduos de pelo menos 23 países e 26 manifestações clínicas diferentes, sendo que 6 sintomas apresentaram prevalência geral maior ou igual a 25%, foram febre (58,66%), tosse (54,52%), dispneia (30,82%), mal-estar (29,75%), fadiga (28,16%) e escarro/secreção (25,33%). E ainda, a presença de sintomas neurológicos (20,82%), manifestações dermatológicas (20,45%), anorexia (20,26%), mialgia (16,9%), espirros (14,71%), dor de garganta (14,41%), rinite (14,29%), arrepios (13,49%), cefaleia (12,17%), dor torácica (11,49%) e diarreia (9,59%) foram outros sintomas comuns⁷⁴.

Em um estudo realizado com mais de 1 milhão de pessoas na Inglaterra, foi relatado sete sintomas comuns a todos pacientes que positivaram para infecção de SARS-CoV-2, com a linhagem Alfa (B.1.1.7), com sintomas de perda ou mudança de olfato, perda ou mudança de paladar, febre, tosse persistente, calafrios, perda de apetite e dores musculares⁷⁵. Em comparação com a variante Alfa, as pessoas infectadas pela Delta mostravam mais que o dobro do risco de internação hospitalar e aumento do risco de atendimento hospitalar (emergência ou internação). Em comparação com a variante tipo selvagem e Alfa, a variante Delta causou doenças mais graves e desfechos clínicos mais ruins⁶². Isto é, revelou maior transmissibilidade, carga viral e aumento do risco de prognóstico da doença do Delta, em comparação com a linhagem sars-cov-2 do tipo selvagem⁷⁶.

As manifestações clínicas da variante Delta apontavam para menor tempo de incubação, menor período de evolução para formas críticas da doença (associada ao aumento da mortalidade e taxa de internação intensiva) e maior frequência de formas críticas⁷⁶. Os sintomas mais marcantes eram febre e tosse. E diferente da cepa anterior os sintomas gastrointestinais, como vômito, náuseas e diarreia foram menos frequentes. Além disso, foi notado que a Delta teve uma diminuição de linfócitos e aumento da contagem de neutrófilos, em comparação com a coorte de tipo amplo. A linfopenia e a alta relação neutrófilo-linfócitos foram considerados os preditores para a deterioração, enquanto a maior contagem de linfócitos previu um melhor resultado clínico⁷⁶.

Contudo alguns estudos mostraram semelhanças nos sintomas da variante Alfa e Delta. Visto que eram sintomas comuns para a variante delta febre, tosse, falta de ar, vômitos, diarreia, dor de garganta e cefaleia. Outros sintomas incluem também:

mialgias, perda de paladar, perda de olfato, fadiga e rinorreia. Apesar de sua semelhança nas manifestações clínicas da Alfa, os pacientes com a variante Delta adoecem mais rapidamente e crescem cargas virais mais altas no trato respiratório. Exames no Reino Unido mostraram que a variante delta causa exclusivamente deficiência auditiva e gangrena de coágulos sanguíneos piores, enquanto menos comumente causa tosse e perda do olfato⁷⁷. Isto aponta que pessoas infectadas com a variante Delta apresentaram alguns sintomas diferenciados, em alguns casos específicos foi relatado a incapacidade auditiva, infecções no trato gastrointestinal, e problemas relacionados a coagulação sanguínea⁶³.

Em comparação com a Beta, a linhagem Gama tem transmissibilidade aumentada e resultou em aumento de hospitalizações, ocupações de leitos de terapia intensiva e taxas de mortalidade no Brasil. Em um estudo sugeriu que pacientes hospitalizados não idosos, com COVID-19, linhagem Gama, apresentaram quadro clínico mais severo, com maior necessidade de suporte ventilatório avançado e maior mortalidade em 28 dias⁷⁸.

Outro padrão de manifestações clínicas surgiu com a chegada da variante Ômicron. Percebeu-se que a população que se infectada mostrou-se menos grave que a Delta ⁷⁹. Os sintomas que antes eram comuns nos indivíduos infectados pela variante Delta diferem em prevalência com a Ômicron (independentemente do estado de vacinação), com possíveis reduções no envolvimento do trato respiratório inferior e menores probabilidades da doença de forma grave, com reduções nas internações hospitalares (chances de hospitalização são 25% menores para Ômicron do que para Delta), além de um período menor de infecção e período menor de infecciosidade. Corroborando com o pressuposto de que a Ômicron parece ser muito mais transmissível do que as variantes anteriores, mas menos grave em populações vacinadas ⁷⁹. Estudos in vitro relatam que o Ômicron se replica mais rápido do que todas as outras variantes SARS-CoV-2 no brônquio, mas menos eficientemente no parênquima pulmonar, e pode utilizar de outras vias de entrada nas células humanas⁷⁹.

Um estudo avaliou o perfil de manifestações clínicas da COVID-19 causadas pelas variantes Delta versus Ômicron, utilizando-se de lista com 32 sintomas avaliados, e notou-se que 12 sintomas foram significativamente menos prevalentes entre indivíduos infectados durante a prevalência de Ômicron do que entre os

infectados durante a prevalência da Delta, (perda de olfato; sentido alterado de olfato, coriza; névoa cerebral; dor ocular; dor de cabeça; febre, perda de cabelo, bolhas nos pés; zumbido de ouvido, e tonturas). No entanto, dor de garganta e voz rouca foram significativamente mais propensos a estar presentes durante a prevalência de Ômicron do que durante a prevalência de Delta. Os indivíduos infectados durante a prevalência de Ômicron foram menos propensos a apresentar pelo menos um dos três sintomas clássicos do COVID-19 (febre, perda de olfato e tosse persistente) em comparação com indivíduos infectados com Delta⁷⁹. A diferença mais marcante foi ressaltada para a perda do olfato, uma característica patognomônica de ondas anteriores de infecção por SARS-CoV-2, já não mais prevalente nos casos com a variante Ômicron. Indivíduos que foram vacinados e infectados pela variante Ômicron apresentam sintomas clínicos diferentes, mais leves e de menor duração do que os apresentados em indivíduos infectados variante delta também vacinados⁷⁹.

1.6 VIGILÂNCIA GENÔMICA

A vigilância genômica se além a monitorar os agentes causadores de doenças, realizando análises genéticas⁸⁰, permite a identificação e descrição das linhagens virais circulantes, a inferência dos eventos de introdução e a reconstrução dos padrões de transmissão, e, em conjunto com os dados epidemiológicos, viabilizam os processos pertinentes de saúde pública⁸¹. É essencial manter a vigilância genômica para combater o COVID-19 e precisa ser implementada em todo o mundo de forma abrangente e colaborativa. Ela pode fornecer informações fidedignas e direcionadas de forma eficaz, apontando quais estratégias implementar na saúde pública⁸².

Presenciando a dispersão global e a crescente frequência de casos de SARS-CoV-2, e por conseguinte suas variantes, é de extrema importância a vigilância constante de forma global para se ter conhecimento, monitoração e avaliação da situação em constante mudança.⁸³ Por isso, um estudo de vigilância genômica, em um município de Minas Gerais é importante, visto que este estado é o segundo maior estado brasileiro em termos populacionais, estimado em aproximadamente 21 milhões de pessoas⁸⁴. Devido ao grande tamanho populacional e às fortes conexões com estados vizinhos ativos, como São Paulo e Rio de Janeiro, o estado de MG permite uma visualização do cenário da pandemia do COVID-19⁸¹. E especificamente, a

cidade de Betim. Esta é localizada na microrregião e na mesorregião metropolitana de Belo Horizonte, com área territorial 343.884 km², população estimada 450.024 pessoas⁸⁵. Com importante conexão geográfica, sendo atravessado por duas vias intermunicipais: MG-060, MG-050 e três interestaduais: BR-381, BR-040, BR-262. Betim é a quinta cidade mais populosa do estado de Minas Gerais. Com ressalva que é atravessada por estradas nacionais que ligam as principais cidades brasileiras e servem de polo local para o Sistema Único de Saúde.

Figura 3 - Fig. Localização de Betim no mapa do Brasil, estado de Minas Gerais.



A compreensão de sua dinâmica pandêmica pode fornecer informações relevantes para municípios com características semelhantes⁸⁰. Um estudo anterior foi realizado com intuito de avaliar a soro-prevalência do SARS-CoV-2 em Betim, que coletaram material biológico por meio de swab naso-faríngeo de 3.240 indivíduos domiciliados em Betim-MG, que utilizaremos de comparativo do cenário atual. Esse estudo anterior foi realizado em 3 rodadas entre junho e julho de 2020: A primeira rodada de coleta ocorreu nos dias 3 a 5 de junho de 2020, a segunda rodada nos dias

23 a 25 de junho de 2020 e a terceira rodada nos dias 13 a 15 de julho de 2020. O estudo foi realizado de forma randomizada com busca ativa domiciliar⁸⁰.

O primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2 no município de Betim foi em 21 de março de 2020 e até o presente momento, o município apresentou o total 203.589 casos notificados, 52389 casos confirmados, 1480 Óbitos, com total de 1.049.033 Vacinas aplicadas sendo, 374.347 1ª dose, 352.351 2ª dose, 13.083 Doses únicas, 233.824 doses de 1º reforço e 75.428 doses de 2º reforço⁸⁶.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Monitoramento de variantes do SARS-CoV-2 e da manifestação clínica da COVID-19 em Betim – Minas Gerais.

2.2. ESPECÍFICOS

- a) Identificar as variantes que circulam em Betim, MG ao longo da pandemia;
- b) Avaliar a manifestação de sintomas ao longo da pandemia a partir de indivíduos positivos para COVID-19 em Betim, MG e avaliar sua associação com as variantes do SARS-CoV-2;

3. METODOLOGIA

3.1 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Este presente estudo, utilizou informações de uma primeira coleta realizada nos dias 3 a 15 de julho de 2020, coletando material biológico por meio de swab nasofaríngeo de 3.240 indivíduos domiciliados em Betim-MG. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética (CAAE 31459220.2.0000.5651) com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de todos os participantes. Sendo os pacientes que foram descritos como 2020, e após esse ano, sendo utilizado apenas as amostras já confirmadas positivos para detecção da infecção por SARS-CoV-2 recebidas, provenientes do Hospital Unimed de Betim e Unidades Básicas de Saúde, entre os meses de abril de 2021 a julho de 2022, de moradores de Betim – MG.

3.2 MONITORAMENTO DE VARIANTES

A metodologia utilizada para detecção do SARS-CoV-2 nas amostras usou-se da amplificação de alvos específicos como base a metodologia de PCR em tempo real. Com fluxo de trabalho em três etapas sendo iniciada a etapa prévia de extração de ácido nucléico da amostra biológica em conjunto com os controles negativo e positivo do produto, a amplificação do ácido nucléico e a detecção do ácido nucléico por RT-PCR em tempo real.

O procedimento de extração de RNA das amostras coletadas se deu a partir do protocolo especificado pelo kit de extração utilizado, da Invitrogen Pure Link Mini Kit de RNA. O protocolo consiste da realização de quatro etapas: lise celular, ligação do material à coluna de sílica, lavagem e eluição. Seguindo a descrição do fabricante foi adicionado 16ml de etanol 100% ao tampão de lavagem II, e utilizado o tampão fresco adicionando 10ul de 2-mercaptoetanol para cada 1ml de tampão de lise. Em ambos momentos, as soluções foram homogeneizadas. Todo procedimento foi realizado no Laboratório de Biologia Integrativa do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, na sala de extração, com uso de capela com fluxo adequado,

em temperatura ambiente. Foi utilizado 100ul de cada amostra em um tubo coletor, adicionado de 100ul do tampão de lise preparado, e acrescentado 100ul de etanol 100%, em seguida utilizado o vórtex. Em seguida, 300ul desse conteúdo inicial é pipetado em um cartucho giratório com a coluna de sílica presente, acrescentado de 700ul de tampão 1, sobre um tubo de coleta, levado então para a centrífuga a 12.000xg por 15 segundos em temperatura ambiente. Ao retirar é descartado o sobrenadante e utilizando o mesmo tubo, adicionado 500ul de tampão de lavagem 2, centrifugado a 12.000xg por 15 segundos em temperatura ambiente, retornando para a capela, é descartado o tubo coletor com o sobrenadante, permanecendo o mesmo cartucho, e acrescentado outra vez 500ul do tampão 2, sendo neste momento mantido por 1 minuto na centrífuga a 12.000xg em temperatura ambiente. Ao fim deste passo é colocado o cartucho em um tubo coletor de armazenamento, e adicionado 30ul de água livre de RNase, sendo incubado por 1 minuto em temperatura ambiente, e levado à centrífuga a 12.000xg por 2 minutos em temperatura ambiente. Então é descartada o cartucho da coluna de sílica e permanecendo o tubo coletor sendo armazenado o RNA já purificado a - 80°C.

Seguindo os procedimentos para a amplificação, foi utilizado o Kit Molecular 4plex SC2/VOC, da Bio-Manguinhos. Este ensaio apresenta um formato quadriplex (detecção de 4 alvos), utilizando sondas TaqMan e é capaz de detectar o vírus SC2 através da amplificação de uma região alvo no gene N, e simultaneamente, triar amostras com perfis sugestivos para as diferentes VOCs através da combinação de resultados obtidos (presença ou ausência) das deleções (Del) S106, G107 e F108, no gene ORF1a (nsp6) e Del. H69 e V70 no gene Spike das amostras testadas. Este protocolo associa a detecção e a triagem inicial das VOCs Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron. Como controle interno (CI), o ensaio detecta uma região do gene constitutivo humano, RNaseP (RP).

O kit foi então, retirado do freezer aguardado o seu descongelamento à temperatura ambiente, logo em seguida os reagentes são homogeneizados e centrifugados (spin), e realizado manualmente o preparo das misturas para o mix de RT-PCR 4plex foram usados a medida de 2,2ul para mistura de PCR, e 2,8ul de mix SC2/VOC, sendo este valor correspondente a um poço, visto um cálculo levando em conta o volume de cada reagente por reação multiplicado pelo número de reações executadas em cada lote, adicionando 5% do volume de cada reagente em função de

possíveis perdas de pipetagem. O mix sempre preparado na quantidade necessária para o número de amostras que eram analisadas no dia, sendo este número variável, visto o recebimento das amostras com datas flutuantes, evitando que as amostras tardassem em serem analisadas. O mix foi adicionado em microtubo e homogeneizada com a pipeta para evitar a formação de bolhas, e em seguida uma rápida centrifugação, em seguida distribuída na placa, contendo 96 poços, com a quantidade de 5ul do mix e 5ul da amostra, e 5ul em um único poço específico de controle negativo, e 5ul de controle positivo. Após esse preenchimento foi selado a placa com selo óptico, e vortexado por 4 minutos a 1200rpm e colocado a placa no equipamento para a PCR em tempo real. O equipamento, QuantStudio5, é conectado ao computador, sendo configurado os alvos no programa, FAM, ROX, VIC e CY5. Ao findar do tempo informado pelo sistema, os alvos são interpretados com os critérios de aceitação do controle negativo e positivo sendo preservados, e das amostras o valor de CT do alvo RP acima de 35,0 com indicativo de possíveis problemas na extração ou da quantidade da amostra coletada, sendo este necessário uma nova extração e o procedimento repetido.

Segundo o esse protocolo, a combinação dos resultados obtidos no ensaio quadriplex permite uma análise preliminar e é uma sugestão da linhagem a qual a amostra pertenceria. O mesmo foi desenhado para gerar amplificação na amostra padrão original, que não apresenta nenhuma das duas deleções investigadas. Sendo assim, a ausência de curvas para qualquer umas das deleções indica a presença de tal deleção no genoma do vírus. Utilizando dos resultados, com a detecção de Del Nsp6, N, Del 69/70, associa-se o perfil de linhagens como B1.1.28, B.1.1.33, VOI Zeta (P2) e VOC Delta. Identificada a DelS106, DelG107 e DelF108 (NSP6), perfil identificado em VOCs Beta e Gama. Identificada a Del69, Del70 e DelS106, DelG107 e DelF108 (69/70+NSP6) perfil identificado em VOCs Alfa e Ômicron.

3.3 CÁLCULOS ESTATÍSTICOS

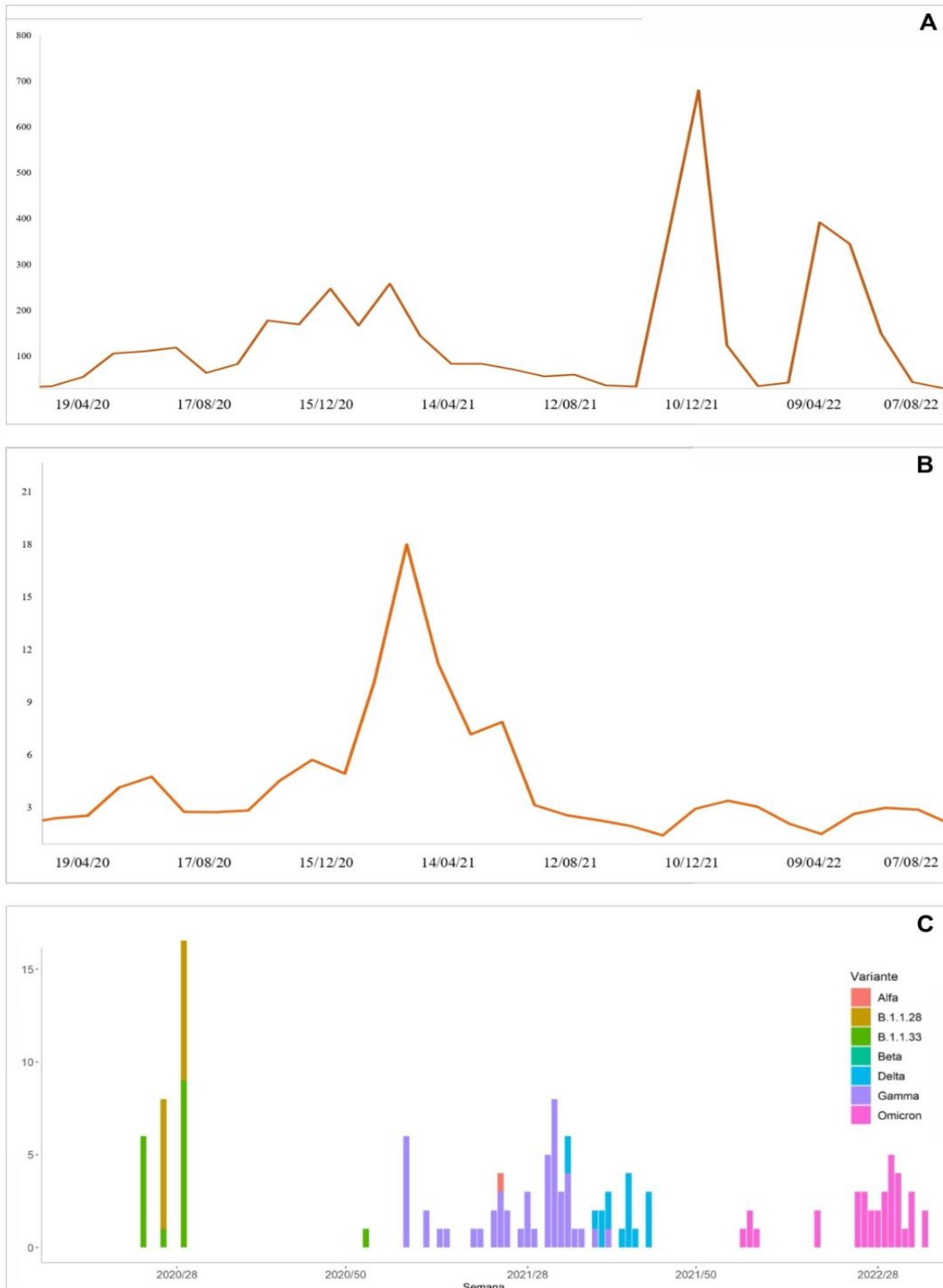
Inicialmente foi realizada uma análise descritiva, apresentando as frequências absolutas e relativas das variáveis relacionadas às características dos pacientes que compuseram a amostra do estudo por ano de coleta (Tabela 1). Em seguida, na etapa

bivariada, utilizou-se o Teste Qui-Quadrado de Pearson ou o Teste Exato de Fisher para identificar a associação entre as variáveis, e ano e as variantes (Tabelas 2 a 5). Empregou-se IC 95% e considerou-se estatisticamente significante os resultados cujo valor de p fossem $\leq 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cidade de Betim, localizada em Minas Gerais registrou os casos confirmados de indivíduos acometidos por SARS-CoV-2, e os óbitos por consequência do mesmo, como possível observar a figura 4.A, o fator diferencial na quantidade de casos por interferência da variante preponderante em cada período. Visto que, janeiro de 2020 foram confirmadas as não vocs, sendo (B.1.1.33 e B.1.1.28), o que foi aumentando a quantidade de pessoas infectadas de forma mais expressiva no final de 2020, e neste período, mesmo com todas as formas de prevenção e contenção de transmissão que foi empregado na região, houve um aumento de casos com a entrada da variante Gama, em janeiro de 2021, e logo os registros de casos com a substituição desta pela variante Delta em meados de junho de 2021, que apesar de que em Betim ter apresentado menores números de casos, foi contrário à todos outros países onde a Delta apresentou substancialmente maiores números de casos positivos para Sars-CoV-2; e ainda sobre o gráfico de casos de Betim, outro pico de aumento de infectados no período de dezembro de 2021 com a variante Ômicron. Ao analisar a figura 4.B é possível perceber os picos de aumento de casos conforme o período que estava dominante determinada variante, como é notório no primeiro período do ano de 2021, cuja a variante Gama provocou maior número de óbitos. A figura 4.C representa as amostras recebidas de acordo com suas variantes. Isso, pois, entre todas amostras desde 2020, algumas resultaram negativo para o genoma de SARS-CoV-2, e nesse gráfico foram excluídas, mantendo apenas as 134 amostras com CT acima de 30, que foram genotipadas e descritas suas variantes correspondentes entre o período de 2020 a 2022, referentes ao início na 6ª semana epidemiológica de 2020 a 28ª semana epidemiológica de 2022. É possível observar que, em 2020 era presente as variantes B.1.1.33 e B.1.1.28, e em 2021 a presença marcante da Gama (P.1), com uma amostra Alfa (B.1.1.7) na 24ª semana de 2021, e presença da Delta (B1.617.2) em 2021 também, que ao chegar na 1ª semana epidemiológica de 2022 já foram todas escassas e substituídas pela presença marcante da Ômicron (B.1.1.529). Foi percebido que em amostras positivas de SARS-CoV-2 em fevereiro de 2021 apresentaram valores de CT mais baixos do que as amostras avaliadas em junho de 2020⁸⁷. Com isto, é possível perceber que a carga viral da VOC Gama se apresentou mais alta em comparação à Beta e Alfa.

Figura 4 - Casos, mortes e variantes do SARSCoV-2 em de Betim – MG.



- A. Casos confirmados de testes positivo para SARS-CoV-2 em moradores de Betim-MG
 B. Casos de óbitos por desfechos da COVID-19 em moradores de Betim-MG
 C. Distribuição das amostras coletadas ao longo do tempo e das variantes.

No início de 2021, após o surgimento dessa variante no Brasil houve um alastramento de forma rápida em todo país, sendo a Gama responsável pela segunda onda de infecções, transformando o Brasil no epicentro do COVID-19 no primeiro trimestre de 2021⁸⁷. Foi percebido um rápido aumento nos números de casos infectados. A variante Gama era mais transmissível por um fator de 2,6 do que as cepas anteriores no Brasil⁵⁸. Essa transmissibilidade estava associada ao aumento da replicação viral e da gravidade da doença⁸⁷. Apresentava mutações relacionadas à evasão da resposta imune, e refratária a diversos anticorpos monoclonais, apresentando maior resistência à neutralização por plasma convalescente e soros obtidos de indivíduos vacinados. Além de ser a variante de maior transmissibilidade, adicionava ao risco de reinfecção⁶⁰. A Gama se tornou a variante dominante no Brasil no início de 2021, contudo foi rapidamente substituída pela variante Delta a partir de junho de 2021. A variante Delta apresentou um aumento no número de infecções em todos os países. Foi uma das variantes responsável por um surto mundial durante a pandemia, isto por conta de sua alta taxa de infectividade e re-infectividade. Esse fenômeno pode ser entendido por consequência de suas várias mutações no genoma viral, aderindo novas características significativas em comparação com selvagem inicial. A taxa de infecção foi maior em comparação com as variantes Alfa, Beta e Gamma⁸⁸. Confirmou-se que a Delta é mais transmissível do que a variante Gama, e que isto, é provavelmente devido a um aumento da carga viral no trato respiratório superior⁸⁸. Corroborando com outro estudo em que se confirmou a redução de valor de CT associada ao aumento da frequência Delta. Deste modo, as pessoas infectadas pela Delta apresentaram maiores cargas virais no trato respiratório superior na maioria das capitais brasileira⁸⁹.

Em um estudo de vigilância genômica no estado de Minas Gerais foi mostrado o rápido deslocamento de linhagem induzido pela Delta, evidenciando que é mais transmissível que a Gama. Contudo, apesar de sua alta transmissibilidade da Delta, não ocasionou em aumento no número de casos e mortes no estado de MG, este período de redução do número de casos coincide com o avanço do programa de vacinação em MG⁸⁹.

Em dezembro de 2021, todos já viviam o “fim da pandemia”, e com isso várias medidas foram ignoradas, e as pessoas podiam aglomerar livremente, culminando com o período de férias para os trabalhadores brasileiros de forma a estarem em

reuniões, comércio, viagens, e todos esses fatores propiciou a volta de altos casos de infecção e transmissão neste período com a variante Ômicron. Apesar de seu alto impacto e transmissibilidade, foi possível perceber uma redução no número de casos de óbitos durante a onda circulante Ômicron. Assim como em outros países, a onda da Ômicron foi rapidamente alastrada, e reduzindo a Delta. A Ômicron ocasionou um aumento atenuante nos números de pessoas infectadas, mas com o número baixo de casos de óbitos por COVID-19. Visto que seu aparecimento se deu por meados da semana 51 (2021), o número de óbitos já havia sido diminuído, visto que no início de 2022, mais de 70% da população já havia recebido a vacinação completa para SARS-CoV-2. A baixa patogenicidade intrínseca da variante Ômicron, e a alta soroprevalência da população (causada por infecções anteriores e/ou vacinação) levaram a uma incidência duas vezes maior de casos, mas com a menor taxa de letalidade de toda a pandemia⁹⁰.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes que compuseram a amostra do estudo.

Características		n	%
Faixa etária	0 a 9 anos	349	10,3
	10 a 19 anos	524	15,6
	20 a 39 anos	1081	32,21
	40 a 59 anos	906	27
	60 anos ou mais	496	14,7
Escolaridade	Não informado ou não se aplica	245	7,3
	Analfabeto	68	2
	Ensino infantil	113	3,36
	Ensino Fundamental	1129	33,6
	Ensino Médio	1328	39,5
	Ensino Superior	473	14
Raça/Cor da Pele	Não informado	94	2,8
	Amarela	44	1,3
	Branca	815	24,28
	Parda	1946	58
	Preta	451	13,4
	Indígena	6	0,18
Histórico de Viagem ao Exterior	Não	3342	99,58
	Sim	14	0,41
TOTAL		3.356	100%

A Tabela 1 descreve as características sociodemográficas dos pacientes que compuseram a amostra deste estudo. Foram analisados dados de 3.356 pacientes. A maioria destes possuíam entre 20 a 39 anos (32,21%), haviam estudado até o ensino médio (39,5%), de cor da pele branca (24,28%), e a maioria não possuía histórico de viagem ao exterior (99,58 %). A amostra foi separada por casos positivos e negativos na testagem para SARS-CoV-2, sendo total de 3.112 casos negativos em 2020, e 84 casos positivos em 2020, e 160 positivos na temporada de 2021/2022, conforme tabela 2.

Tabela 2 – Comparação sintomatológica por ano de coleta.

Variável		Geral	2020 negativos	2020 positivos	2021 e 2022 positivos	Valor p
		n: 3356	n: 3112	n : 84	n: 160	
Feminino		1702 (51)	1552 (50)	53 (63)	97 (61)	0.002
Masculino		1654(49)	1560 (50)	31 (37)	63 (39)	
Idade		35 (19-52)	34 (18-51)	34 (27-48)	54 (39-69)	<0.001
Febre	Não	3050(91)	2905 (93)	68 (81)	77 (48)	<0.001
	Sim	306 (9.1)	207 (6.7)	16 (19)	83 (52)	
Tosse	Não	2558 (77)	2495 (80)	58 (69)	35 (22)	<0.001
	Sim	768 (23)	617 (20)	26 (31)	125 (78)	
Dor de garganta	Não	2904 (87)	2741 (88)	60 (71)	103 (64)	<0.001
	Sim	452 (13)	371 (12)	24 (29)	57 (36)	
Dispneia	Não	3138 (94)	2981 (96)	76 (90)	81 (51)	<0.001
	Sim	218 (6.5)	131 (4.2)	8 (9.5)	79 (49)	
Mialgia	Não	3004 (90)	2859 (92)	54 (64)	91 (57)	<0.001
	Sim	352 (10)	253 (8.1)	30 (36)	69 (43)	
Coriza	Não	2591 (77)	2431 (78)	53 (63)	107 (67)	<0.001
	Sim	765 (23)	681 (22)	31 (37)	53 (33)	
Desconforto Respiratório	Não	3097 (92)	2941 (95)	70 (83)	86 (54)	<0.001
	Sim	259 (7.7)	171 (5.5)	14 (17)	74 (46)	
Náusea ou vômito	Não	3213 (96)	3004 (97)	73 (87)	136 (85)	<0.001
	Sim	143 (4.3)	108 (3.5)	11 (13)	24 (15)	
Dor de cabeça	Não	2510 (75)	2376 (76)	35 (42)	99 (62)	<0.001
	Sim	846 (25)	736 (24)	49 (58)	61 (38)	
Prostração	Não	3121 (93)	2947 (95)	63 (75)	111 (69)	<0.001
	Sim	235 (7.0)	165 (5.3)	21 (25)	49 (31)	
Diarreia	Não	3123 (93)	2913 (94)	74 (88)	136 (85)	<0.001
	Sim	233 (6.9)	199 (6.4)	10 (12)	24 (15)	
Conjuntivite	Não	3315 (99)	3082 (99)	83 (99)	150 (94)	<0.001
	Sim	41 (1.2)	30 (1.0)	1 (1.2)	10 (6.2)	
Perda Olfato/ Paladar	Não	3232 (96)	3028 (97)	68 (81)	136 (85)	<0.001
	Sim	124 (3.7)	84 (2.7)	16 (19)	24 (15)	
Perda da voz	Não	3293 (98)	3061 (98)	80 (95)	152 (95)	0.003
	Sim	63 (1.9)	51 (1.6)	4 (4.8)	8 (5.0)	
Internação	Não	3208 (96)	3077 (99)	81 (96)	50 (31)	<0.001
	Sim	148 (4.4)	35 (1.1)	3 (3.6)	110 (69)	

Neste trabalho, avaliou-se se há uma relação individual de condições pré-existent e sintomas da COVID em pacientes de Betim – MG, com o ano de contaminação: 2020 e 2021/2022. Também, se há uma relação entre o gênero da pessoa contaminada (masculino ou feminino) e a idade com o ano de contaminação de pacientes da referida cidade. Devemos ressaltar que, os resultados obtidos se referem a população estudada e não podem ser extrapolados para outra população.

Há diferença estatística entre o número de pacientes que testaram positivo e aqueles que não testaram positivo na amostra consultada. Isto ocorreu por mudanças na metodologia da pesquisa, visto que a primeira etapa em 2020, foram realizadas visitas estruturadas às residências na cidade de Betim-MG, e no período posterior 2021 e 2022, as amostras eram recebidas pelo hospital da UNIMED de BH, sendo enviadas para o Laboratório de Biologia Integrativa da UFMG apenas as amostras positivas. Os casos negativos foram registrados em 2020, e essa maioria do sexo masculino pode ser justificado pelo risco de contaminação pelas diferenças no cumprimento do distanciamento social, visto que o sexo pode implicar no estilo de vida, e um estudo sugeriu que os homens eram mais socialmente ativos do que as mulheres; à medida que a diferença na atividade econômica entre os sexos aumentava, o risco de infecções aumentava⁹⁶.

De acordo com a primeira tabela apresentada, podemos concluir que há uma relação estatisticamente significativa entre sexo e o ano de contaminação pela COVID na amostra de Betim-MG, sendo o sexo feminino o mais acometido pela doença nos anos de 2020 e 2021/2022. Podemos também afirmar que, em 2021/2022, na amostra estudada, os pacientes apresentavam idade mediana de 54 anos. Contudo, as pesquisas apontam que o número de casos positivos para COVID-19 entre homens e mulheres são iguais, apesar de o número de óbitos no sexo masculino ser 2,4 vezes maior do que o sexo feminino ⁹¹. Em contrapartida, conforme relatado pela Global Health 5050, "nenhum país está relatando dados desagregados por sexo nos principais indicadores que mostram quem está sendo testado, doente e morrendo de COVID-19⁹². Isso significa que não sabemos "o sexo de aproximadamente 4 em cada 10 casos e 3 em cada 10 mortes globalmente". Em dados desagregados por sexo publicamente disponíveis de vários governos compilados pela iniciativa de pesquisa Global Health 50/50 mostraram números semelhantes de casos de COVID-19 em homens e mulheres, e corroboram que a taxa de letalidade em homens era superior⁹³. Essa discrepância da taxa de letalidade por sexo pode ocorrer devido a vários fatores, desde diferenças observadas em pacientes com COVID-19, incluindo possíveis razões biológicas, contribuições de comorbidade, ou até mesmo papel que o gênero possa desempenhar na sociedade⁹⁴. De forma biológica, esse fenômeno pode ser analisado no momento da entrada viral, por saber a ACE2 ligada à membrana serve como um receptor para a glicoproteína spike do SARS-CoV-2, facilitando a sua ligação

à superfície celular e subsequente entrada. E que, os níveis de expressão de ACE2 correlacionam-se com o risco de gravidade da COVID-19. No entanto, as evidências sobre uma disparidade sexual na expressão da ACE2 não são claras⁹⁴. Em tecidos humanos, estudos sugeriram que não houve diferença significativa na expressão de ACE2 para ambos os sexos nos tecidos respiratórios, e em circulação são mais elevados para pacientes do sexo masculino com comorbidade como doenças cardiovasculares. Desta forma, os níveis de expressão de ACE2 variam com base nos tecidos e comorbidades subjacentes e, portanto, pode não ser um forte preditor para o isolamento da gravidade da doença⁹⁴. Contudo, a entrada viral também é mediada pela TMPRSS2, em um estudo que comparou a expressão de TMPRSS2 nos dois sexos de uma grande coorte italiana, observou uma maior expressão de TMPRSS2 em células epiteliais brônquicas nos machos em comparação com as fêmeas⁹⁵. Concluindo que a TMPRSS2 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão do câncer de próstata através da fusão de genes, e é fortemente regulado em resposta aos andrógenos. Esses dados sugerem que a expressão de TMPRSS2 pode mediar a disparidade sexual observada na gravidade da COVID-19. No entanto, não está claro se a sinalização androgênica pode modular a expressão de TMPRSS2 nos tecidos respiratórios e se o baixo nível de andrógenos presentes em mulheres pode manter a expressão de TMPRSS2 nos tecidos respiratórios⁹⁴

Sobre os sintomas testados, podemos concluir que há uma associação estatisticamente significativa entre os seguintes sintomas e os anos testados: febre, tosse, dor de garganta, dispneia, mialgia, coriza, desconforto respiratório, náusea ou vômito, dor de cabeça, prostração, diarreia, conjuntivite, perda do olfato e paladar e perda da voz. Contudo, de maneira detalhada a respeito da tabela de sintomas, é possível observar que; para os indivíduos que testaram negativo para o COVID-19, a maioria foi do sexo masculino. Ademais, para todos os sintomas e condições preexistentes testadas, prevaleceu a ausência do sintoma/condição que representam essas variáveis, exceto a variável dias entre sintomas e internação, onde o número de pacientes sem informações sobre a internação prevaleceu.

Em 2020, dos pacientes que testaram positivo para COVID a maioria não apresentou o sintoma “febre”, em contrapartida os pacientes de 2021/2022 apresentaram esse sintoma. O que corrobora com a literatura, visto que a febre é, de fato, uma resposta fisiológica altamente conservada à infecção que ocorre em todas

as espécies de mamíferos⁹⁷, e este sintoma foi um dos mais relatados em casos de pacientes com COVID-19⁷⁴. A febre mais alta está associada a uma infecção mais grave, sendo observável este sintoma em casos de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em comparação com os outros coronavírus que geralmente circulam durante a temporada de inverno (ou seja, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63), mas semelhante aos vírus SARS-CoV e MERS-CoV, que também estão associados a doenças mais graves⁹⁸.

Em 2020, dos pacientes que testaram positivo para COVID a maioria não apresentou “tosse”, mas em 2021/2022 a maioria apresentou esse sintoma. A literatura aponta a presença do sintoma tosse desde o início da COVID-19. A tosse foi um dos sintomas iniciais mais comuns da COVID-19, relatado em cerca de 60-70% dos pacientes sintomáticos⁹⁹. Uma revisão sistemática e meta-análise apontou que dos 21.682 adultos infectados com SARS-CoV-2 em nove países relataram que a tosse estava presente em 57% dos casos positivos¹⁰⁰. Em uma revisão sistemática de manifestações clínicas de pacientes infectados por SARSCoV-2, indicou a tosse como segundo sintoma mais presente nos casos confirmados (54,52%). Ainda apontou que, este sintoma está diretamente ligado à transmissão do vírus por meio de gotículas respiratórias. O reflexo da tosse melhora a liberação de secreções e partículas das vias aéreas como resultado de mecanismos irritantes, como secreções acumuladas, gotejamento pós-nasal e patógenos, além de processos inflamatórios. Em algumas condições, pode tornar-se excessiva e potencialmente prejudicial à mucosa das vias aéreas⁷⁴. A presença do sintoma tosse na COVID-19, indica que mecanismos neuroinflamatórios podem estar envolvidos na patogênese da doença. Como o reflexo da tosse é mediado pelo nervo vago, interações entre o vírus e o nervo vago das vias aéreas, com neuroinflamação subsequente, representam os prováveis eventos primários para o início da tosse¹⁰¹. A tosse é um reflexo que requer controle consciente mínimo, ocorrendo através da ativação de nervos sensoriais periféricos nos nervos vagos, que fornecem entrada para o tronco encefálico no núcleo solitário e no núcleo trigêmeo espinal. Na tosse crônica, o conceito de hipersensibilidade à tosse foi desenvolvido com a noção de que as vias da tosse foram sensibilizadas pela amplificação dos sinais aferentes para o tronco encefálico. Na visão do autor, associa-se que os mecanismos neuronais de hipersensibilidade são centrais para a tosse da COVID-19. Considerando a possibilidade de que o SARS-CoV-2 infecte os nervos

sensoriais mediadores da tosse, levando à neuroinflamação e interações neuroimunes como mecanismos de hipersensibilidade à tosse¹⁰¹.

Tanto em 2020 quanto em 2021/2022 a maioria dos pacientes que testaram positivo para COVID não apresentaram os sintomas “dor de garganta”, “dispneia”, “mialgia”, “coriza”, “desconforto respiratório”, “náusea ou vômito”, “prostração”, “diarreia”, “conjuntivite”, “perda do olfato ou paladar”, “perda da voz ou pneumopatia”.

Estudos científicos mostram que os indivíduos com COVID-19 apresentam uma vasta lista de manifestações clínicas. Inicialmente a doença tinha uma configuração de sintomas e com o tempo esse quadro foi se alterando. Os primeiros registros incluíam a tríade febre, tosse e dispneia, e ao decorrer foram surgindo novos relatos que estavam sempre presente na maioria dos casos registrados. Em uma revisão sistemática seis sintomas foram ditos como mais comuns, de prevalência geral maior ou igual a 25%, sendo: a febre (58,66%), tosse (54,52%), dispneia (30,82%), mal estar (29,75%), fadiga (28,16%) e escarro/ secreção (25,33%)⁷⁴. Apesar de que, nesta amostra, nossos pacientes positivos em 2020, 2021 e 2022 não apresentaram o sintoma dispneia, mesmo ele sendo apontado em outros estudos como o terceiro sintoma mais comum à população.

Em 2020, a maioria dos pacientes que testaram positivo apresentaram “dor de cabeça”, o que não aconteceu nos pacientes que testaram positivo em 2021/2022. Esse achado corrobora com outros estudos que confirmaram a presença do sintoma “dor de cabeça” em 2020. Uma meta-análise em 2020 (n = 3598 pacientes) e um punhado de relatórios revelaram que a dor de cabeça estava entre os sintomas relacionados à COVID-19, com uma taxa principalmente em torno de 11% a 14%¹⁰². Em estudo com profissionais de saúde (n = 803) com sintomas leves, 90 eram positivos para SARS-CoV-2 e a dor de cabeça estava entre os primeiros sintomas associados à positividade no modelo estatístico preditivo juntamente com anosmia, mialgia, dor ocular, mal-estar geral, cansaço extremo e febre, conforme relatado em um questionário. Dor de cabeça foi relatada em 64/90 (71,1%) profissionais de saúde com SARS-CoV-2 positivo, enquanto em 296/713 (41,5%) profissionais de saúde com SARS-CoV-2 negativo¹⁰³. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a dor de cabeça está listada na categoria de sintomas menos comuns da COVID-19. Os dados de prevalência de dor de cabeça associada à COVID-19 provêm principalmente de estudos envolvendo a população hospitalar com a limitação de muitas vezes excluir

pacientes graves devido à dificuldade em coletar características da mesma. Foram observadas diferentes taxas de prevalência que parecem estar relacionadas com o desenho de estudos que mostram estudos retrospectivos em torno de 10-20% de prevalência de dor de cabeça associada à COVID-19, em comparação com > 50% em estudos transversais ou prospectivos que avaliaram a dor de cabeça face a face no cenário aguda¹⁰⁴. Assim, a prevalência real ainda é imprecisa. A dor de cabeça é também um dos sintomas mais frequentes que persistem ou se desenvolvem recentemente após a doença por coronavírus 2019 (COVID-19) como parte da chamada síndrome COVID longa¹⁰⁵. A frequência do sintoma “dor de cabeça” na COVID longa parece ser semelhante em pacientes com formas graves e não graves da doença COVID-19. Em uma metanálise que avaliou 35 estudos até maio de 2021, contabilizando 28.348 sobreviventes da COVID-19, a prevalência de dor de cabeça pós-COVID foi maior em pacientes que foram tratados em ambiente ambulatorial durante a fase aguda, mas não aos 30, 60 ou 90 dias¹⁰⁶.

Tabela 3 – Comparação epidemiológica por ano de coleta.

Variável		2020	2020	2021 e	Valor p	
		negativos	positivos	2022		
		n (3356)	n:3112	n: 84	n: 160	
Pneumopatia	Não	3321 (99)	3084 (99)	82 (98)	155 (97)	0.018
	Sim	35 (1.0)	28 (0.9)	2 (2.4)	5 (3.1)	
Doença Neurológica Crônica	Não	3314 (99)	3074 (99)	84 (100)	156 (98)	0.206
	Sim	42 (1.3)	38 (1.2)	0 (0)	4 (2.5)	
Gestante	Não	3.328 (99)	3.087 (99)	82 (98)	159 (99)	0.227
	Sim	28 (0.8)	25 (0.8)	2 (2.4)	1 (0.6)	
Puérpera	Não	3.347 (100)	3104 (100)	83 (99)	160 (100)	0.259
	Sim	9 (0.3)	8 (0.3)	1 (1.2)	0 (0)	
Doença Cardiovascular Crônica	Não	3242 (97)	3017 (97)	84 (100)	141 (88)	<0.001
	Sim	114 (3.4)	95 (3.1)	0 (0)	19 (12)	
Doença Renal Crônica	Não	3301 (98)	3064 (98)	82 (98)	155 (97)	0.171
	Sim	55 (1.6)	48 (1.5)	2 (2.4)	5 (3.1)	
Obesidade	Não	3231 (96)	3014 (97)	77 (92)	140 (88)	<0.001
	Sim	125 (3.7)	98 (3.1)	7 (8.3)	20 (12)	
Asma	Não	3172 (95)	2946 (95)	80 (95)	146 (91)	0.177
	Sim	184 (5.5)	166 (5.3)	4 (4.8)	14 (8.8)	
Imunodepressão	Não	3331 (99)	3091 (99)	83 (99)	157 (98)	0.110
	Sim	25 (0.7)	21 (0.7)	1 (1.2)	3 (1.9)	
Doença Hepática Crônica	Não	3337 (99)	3097 (100)	84 (100)	156 (98)	0.025
	Sim	19 (0.6)	15 (0.5)	0 (0)	4 (2.5)	
Diabetes	Não	3102 (92)	2895 (93)	78 (93)	129 (81)	<0.001
	Sim	254 (7.6)	217 (7.0)	6 (7.1)	31 (19)	
Hipertensão	Não	2758 (82)	2567 (82)	72 (86)	119 (74)	0.023
	Sim	598 (18)	545 (18)	12 (14)	41 (26)	
Transplantado	Não	3350 (100)	3108 (100)	84 (100)	158 (99)	0.038
	Sim	6 (0.2)	4 (0.1)	0 (0)	2 (1.3)	
Doença Oncológica	Não	3331 (99)	3092 (99)	84 (100)	155 (97)	0.013
	Sim	25 (0.7)	20 (0.6)	0 (0)	5 (3.1)	
Comorbidade/ Critério de risco	Não	2319 (69)	2200 (71)	56 (67)	63 (41)	<0.001
	Sim S/I	1030 (31) 7	912 (29) 0	28 (33) 0	90 (59) 7	

Sobre as condições testadas, observamos uma associação entre as seguintes condições e os anos testados: “pneumotia”, “doença cardiovascular crônica”, “obesidade”, “doença hepática crônica”, “diabetes”, “hipertensão”, “transplantados”, “doença oncológica”, presença de “comorbidade” e “necessidade de internação”. Também houve associação entre a variante da doença e o ano de contaminação. Não foram observadas associações entre “doenças neurológicas crônicas”, “gestantes”, “puérperas”, “doença renal crônica”, “asma ou imunodepressão” com o ano de contaminação pela COVID, pois todas essas comparações apresentaram valor de $p > 0.05$. Para essas variáveis não podemos afirmar, com significância estatística, sua relação com o ano de infecção pela COVID.

Detalhadamente é possível afirmar que; no triênio observado a maioria dos pacientes desta amostra que testaram positivo para COVID não apresentaram condições prévias como “doenças cardiovasculares crônicas”, “obesidade”, “diabetes”, “hipertensão”, “transplantados” ou “doença oncológica”. No ano de 2020 a maioria dos pacientes que testaram positivo para COVID não apresentaram “comorbidade ou critério de risco”, contudo a maioria dos pacientes em 2021/2022 apresentaram. No ano de 2020 a maioria dos pacientes que foram testados para COVID não foram internados, contrário ao observado em 2021/2022, a maioria dos pacientes com COVID foram internados. Não houve diferença na mediana do tempo de internação entre os anos de 2020 e 2021/2022. No ano de 2020 a maioria dos pacientes que testaram positivo eram Não-Voc, enquanto em 2021/2022 a variante Gama infectou uma porção maior de pacientes comparada com as demais, nessa amostra.

É importante conhecer a estrutura epidemiológica da população, visto que possuir comorbidades específicas aumentam o risco de infecção com pior lesão pulmonar e morte por COVID-19. As comorbidades mais comuns relatadas até agora são hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes. Ademais, percebeu-se que uma alta proporção de pacientes em casos de internação na UTI sugeria a associação da gravidade da doença com a presença de comorbidades¹⁰⁷. Uma revisão sistemática e metanálise foi realizada na tentativa de coletar e avaliar sistematicamente as associações de fatores epidemiológicos e de comorbidade com a gravidade e o prognóstico da doença por COVID-19, concluindo que os homens

apresentaram gravidade da doença significativamente maior, assim como a idade avançada mostrou-se significativamente associada à gravidade da doença, e que comorbidades possuíam fortes evidências epidemiológicas de associações com a gravidade e o prognóstico da COVID-19, sendo citadas comorbidades incluindo hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, que contribuíram significativamente para a gravidade da doença e os desfechos prognósticos da doença¹⁰⁸. Ademais destas comorbidades, também encontra registros de que a presença de obesidade está associada a forma mais grave e piores desfechos para pacientes com COVID-19¹⁰⁹

Tabela 4 – Comparação sintomatológica por variante.

Variável		Geral	Não VOC	Gamma	Delta	Ômicron	Valor p
		n (185)	n:84	n: 49	n:16	n: 36	
Sexo	Feminino	116 (63)	53 (63)	28 (57)	9 (56)	26 (72)	0.506
	Masculino	69 (37)	31 (37)	21 (43)	7 (44)	10 (28)	
Idade	Media	43	34	52	57	66	<0.001
		(30-64)	(27-48)	(36-62)	(38-73)	(49-81)	
Febre	Não	113 (61)	68 (81)	17 (35)	6 (38)	22 (61)	<0.001
	Sim	72 (39)	16 (19)	32 (65)	10 (62)	14 (39)	
Tosse	Não	79 (43)	58 (69)	12 (24)	3 (19)	6 (17)	<0.001
	Sim	106 (57)	26 (31)	37 (76)	13 (81)	30 (83)	
Dor de garganta	Não	127 (69)	60 (71)	34 (69)	12 (75)	21 (58)	0.495
	Sim	58 (31)	24 (29)	15 (31)	4 (25)	15 (42)	
Dispneia	Não	126 (68)	76 (90)	22 (45)	6 (38)	22 (61)	<0.001
	Sim	59 (32)	8 (9.5)	27 (55)	10 (62)	14 (39)	
Mialgia	Não	117 (63)	54 (64)	26 (53)	11 (69)	26 (72)	0.298
	Sim	68 (37)	30 (36)	23 (47)	5 (31)	10 (28)	
Coriza	Não	122 (66)	53 (63)	38 (78)	12 (75)	19 (53)	0.086
	Sim	63 (34)	31 (37)	11 (22)	4 (25)	17 (47)	
Desconforto Respiratório	Não	126 (68)	70 (83)	28 (57)	4 (25)	24 (67)	<0.001
	Sim	59 (32)	14 (17)	21 (43)	12 (75)	12 (33)	
Náusea ou vômito	Não	158 (85)	73 (87)	41 (84)	13 (81)	31 (86)	0.889
	Sim	27 (15)	11 (13)	8 (16)	3 (19)	5 (14)	
Dor de cabeça	Não	102 (55)	35 (42)	28 (57)	13 (81)	26 (72)	0.002
	Sim	83 (45)	49 (58)	21 (43)	3 (19)	10 (28)	
Prostração	Não	134 (72)	63 (75)	38 (78)	13 (81)	20 (56)	0.101
	Sim	51 (28)	21 (25)	11 (22)	3 (19)	16 (44)	
Diarreia	Não	160 (86)	74 (88)	40 (82)	14 (88)	32 (89)	0.737
	Sim	25 (14)	10 (12)	9 (18)	2 (12)	4 (11)	
Conjuntivite	Não	178 (96)	83 (99)	46 (94)	15 (94)	34 (94)	0.224
	Sim	7 (3.8)	1 (1.2)	3 (6.1)	1 (6.2)	2 (5.6)	
Perda Olfato/Paladar	Não	156 (84)	68 (81)	41 (84)	15 (94)	32 (89)	0.582
	Sim	29 (16)	16 (19)	8 (16)	1 (6.2)	4 (11)	
Perda da voz	Não	177 (96)	80 (95)	48 (98)	15 (94)	34 (94)	0.706
	Sim	8 (4.3)	4 (4.8)	1 (2.0)	1 (6.2)	2 (5.6)	

Na comparação por variante observou-se uma associação estatisticamente significativa entre as variantes testadas e: mediana da “idade”, “febre”, “tosse”, “dispneia”, “desconforto respiratório” e “dor de cabeça”. Não foram observadas associações entre as variantes testadas e: “sexo” (masculino ou feminino), “dor de garganta”, “mialgia”, “coriza”, “náusea ou vômito”, “prostração”, “diarreia”, “conjuntivite”, “perda do olfato ou paladar”, “perda da voz”.

De maneira detalhada a respeito da tabela de sintomas, é possível afirmar que: a variante Ômicron infectou pacientes mais velhos, com mediana de 66 anos. De outra forma, Não-VOC infectou pacientes mais novos, com mediana de 34 anos. A maioria dos pacientes Não-VOC e Ômicron não apresentaram “febre”, “tosse” e “dispneia”, ao contrário das demais variantes; a maioria dos pacientes Não-VOC apresentaram “dores de cabeça”, e a variante Delta apresentaram “desconforto respiratório, ao contrário das demais variantes. Esses dados nos mostram que existe uma mudança na frequência dos sintomas devido as variantes do SARSCOV-2. Isto é, as mutações do vírus podem afetar a frequência dos sintomas mais presentes em alguma determinada população.

Em 2020 com a presença da variante Alfa e Beta foram registrados sintomas comuns como febre, tosse, dispneia, produção de escarro, mialgia, artralgia, cefaleia, diarreia, rinorreia, dor de garganta⁷¹. Em 2021 já foram registrados outros sintomas mais frequentes, visto que neste ano circularam as variantes Gama, Delta e Ômicron, sendo reportados sintomas mais frequentes sendo febre tosse, dispneia, mal-estar, fadiga e escarro/secreção⁷⁴. Sintomas comuns a todos pacientes que positivaram para infecção de SARS-CoV-2, com a linhagem Alfa e Beta manifestavam perda ou mudança de olfato, perda ou mudança de paladar, febre, tosse persistente, calafrios, perda de apetite e dores musculares¹¹⁰. Sintomas comuns a todos pacientes que positivaram para infecção de SARS-CoV-2, com a linhagem gama: febre, tosse, dor de garganta, falta de ar, diarreia, vômito, dor no corpo, cansaço e fadiga¹¹¹. Sintomas comuns a todos pacientes que positivaram para infecção de SARS-CoV-2, com a linhagem Delta febre, tosse, falta de ar, vômitos, diarreia, dor de garganta e cefaleia. Outros sintomas incluem também: mialgias, perda de paladar, perda de olfato, fadiga e rinorreia. Exclusivamente sintomas da variante Delta houve relatos de deficiência auditiva e gangrena de coágulos sanguíneos piores, enquanto menos comumente

causa tosse e perda do olfato⁷⁷. Isto aponta que pessoas infectadas com a variante Delta apresentaram alguns sintomas diferenciados, em alguns casos específicos foi relatado a incapacidade auditiva, infecções no trato gastrointestinal, e problemas relacionados a coagulação sanguínea⁶³. Sintomas comuns a todos os pacientes que positivaram para infecção de SARS-CoV-2, com a linhagem Ômicron foram coriza, cefaleia, dor de garganta, espirros, tosse persistente, e voz rouca⁷⁹. A diferença mais marcante foi ressaltada para a perda do olfato, uma característica patognomônica de ondas anteriores de infecção por SARS-CoV-2, já não mais prevalente nos casos com a variante Ômicron. Indivíduos que foram vacinados e infectados pela variante Ômicron apresentam sintomas clínicos diferentes, mais leves e de menor duração do que os apresentados em indivíduos infectados variante delta também vacinados⁷⁹.

Tabela 5 – Comparação epidemiológica por variante.

Variável		NÃO VOC					Valor p
		Geral N:185	Não VOC N: 84	Gamma n:49	Delta n :16	Ômicron N: 36	
Pneumopatia	Não	180 (97)	82 (98)	49 (100)	16 (100)	33 (92)	0.146
	Sim	5 (2.7)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)	3 (8.3)	
Doença Neurológica Crônica	Não	182 (98)	84 (100)	48 (98)	14 (88)	36 (100)	0.010
	Sim	3 (1.6)	0 (0)	1 (2.0)	2 (12)	0 (0)	
Gestante	Não	182 (98)	82 (98)	49 (100)	16 (100)	35 (97)	0.693
	Sim	3 (1.6)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	
Puérpera	Não	184 (99)	83 (99)	49 (100)	16 (100)	36 (100)	>0.999
	Sim	1 (0.5)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Doença Cardiovascular Crônica	Não	173 (94)	84 (100)	43 (88)	15 (94)	31 (86)	0.001
	Sim	12(6.5)	0 (0)	6 (12)	1 (6.2)	5 (14)	
Doença Renal Crônica	Não	180 (97)	82 (98)	49 (100)	16 (100)	33 (92)	0.146
	Sim	5 (2.7)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)	3 (8.3)	
Obesidade	Não	166 (90)	77 (92)	40 (82)	14 (88)	35 (97)	0.101
	Sim	19 (10)	7 (8.3)	9 (18)	2 (12)	1 (2.8)	
Asma	Não	170 (92)	80 (95)	44 (90)	12 (75)	34 (94)	0.062
	Sim	15 (8.1)	4 (4.8)	5 (10)	4 (25)	2 (5.6)	
Imunodepressão	Não	181 (98)	83 (99)	49 (100)	15 (94)	34 (94)	0.145
	Sim	4 (2.2)	1 (1.2)	0 (0)	1 (6.2)	2 (5.6)	
Doença Hepática Crônica	Não	182 (98)	84 (100)	47 (96)	16 (100)	35 (97)	0.170
	Sim	3 (1.6)	0 (0)	2 (4.1)	0 (0)	1 (2.8)	
Diabetes	Não	161 (87)	78 (93)	44 (90)	13 (81)	26 (72)	0.018
	Sim	24 (13)	6 (7.1)	5 (10)	3 (19)	10 (28)	
Hipertensão	Não	146 (79)	72 (86)	40 (82)	11 (69)	23 (64)	0.038
	Sim	39 (21)	12 (14)	9 (18)	5 (31)	13 (36)	
Transplantado	Não	185 (100)	84 (100)	49 (100)	16 (100)	36 (100)	>0.999
	Sim	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Doença Oncológica	Não	180 (97)	84 (100)	49 (100)	15 (94)	32 (89)	0.002
	Sim	5 (2.7)	00 (0)	0 (0)	1 (6.2)	4 (11)	
Comorbidade Critério de risco	Não	92 (51)	56(67)	24 (50)	1 (9.1)	11 (31)	<0.001
	Sim	87 (49)	28 (33)	24 (50)	10 (91)	25 (69)	
	S/I	6	0	1	5	0	
Internação	Não	108 (58)	81 (96)	13 (27)	2 (12)	12 (33)	<0.001
	Sim	77 (42)	3 (3.6)	36 (73)	14 (88)	24 (67)	
Dias entre sintoma e internação	Medi a	6.0 (4.0-8.0)	NA (NA-NA)	7.0 (6.0-9.0)	5.5 (4.2-7.0)	4.0 (3.0-4.8)	<0.001
	S/I	120	84	16	2	18	

N: Número de pessoas.

() proporção

Não foram observadas associações entre variantes e condições prévias como “pneumopatia”, “gestantes”, “puérperas”, “doença renal crônica”, “obesidade”, “asma”, “imunodepressão”, “doença hepática crônica” e “transplantados”. Para essas variáveis não podemos afirmar, com significância estatística, sua relação com as variantes da COVID-19. Em contrapartida foi possível observar uma associação estatisticamente significativa entre as variantes testadas e a presença de “doença neurológica crônica”, “doença cardiovascular crônica”, “diabetes”, “hipertensão”, “doença oncológica”, “presença de comorbidade ou critério de risco”, “internação” e a “mediana do intervalo entre sintoma e internação” e também a “fase de detecção da doença”.

Detalhadamente observou-se que para todas as variantes testadas, a maioria dos pacientes não tinham uma “doença neurológica crônica”, “doença vascular crônica”, “asma”, “diabetes”, “hipertensão”, “doença oncológica” ou tinham “comorbidade ou critério de risco”. Aqui há uma exceção na variante Gama que apresentou um número igual e estatisticamente significativo de pessoas que tinham e que não tinham “comorbidade” como critério de risco. E apenas pacientes Não-VOC tiveram um número maior de pacientes “não internados”. A variante Gama apresentou uma mediana maior de dias entre sintomas e dias de internação entre as variantes comparadas.

Comorbidades estão associadas a um risco elevado de piores desfechos clínicos na COVID-19. Uma revisão sugeriu que a comorbidade predispõe os indivíduos a piores resultados na atual pandemia de COVID-19. Embora os mecanismos permaneçam pouco compreendidos, existem inúmeras explicações biologicamente plausíveis. Acredita-se que a patogênese da COVID-19 grave envolva resposta imune pró-inflamatória desregulada e subsequentes danos multissistêmicos. Muitas condições subjacentes podem deixar os indivíduos afetados mais vulneráveis aos efeitos disso. A obesidade tende a reduzir a função pulmonar e desregular o sistema imunológico. Da mesma forma, o diabetes mellitus pode prejudicar a função imunológica, assim como muitos tratamentos contra o câncer. Pacientes com doença cardiovascular pré-existente podem estar em maior risco de desfechos graves por meio de vários mecanismos, incluindo regulação positiva terapêutica da ACE2 (o receptor hospedeiro do SARS-CoV-2) e maior vulnerabilidade a respostas imunes

hiperinflamatórias e complicações cardíacas que são comuns com COVID-19 grave¹¹².

Estudos apontam que a maioria dos pacientes com COVID-19 morreram devido a comorbidades pré-existentes, por isso, é importante conhecer ter atenção à prevenção e controle de doenças na população de alto risco com comorbidades pré-existentes, sabendo que a COVID-19 é capaz de danificar órgãos como fígado, rins, coração, as comorbidades faz com que acelere a progressão da doença¹¹³. Desta forma, é importante o olhar clínico diferenciado para essa população, além de ser necessária uma avaliação precisa no momento da internação¹⁰⁷. Apesar da importância das informações epidemiológicas da população, não foi encontrado estudos associando estes a variantes do SARSCOV-2. Entende-se que o risco e gravidade e das doenças prévias sejam as mesmas em todos os casos de infecção por COVID-19.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia do COVID-19 causou milhares de mortes em todo mundo. Algo impactante na saúde pública merece atenção, estudos incessantes e novas políticas de saúde. Com o monitoramento das variantes e suas manifestações clínicas foi possível perceber uma mudança no quadro sintomatológico da doença. Isso implica na importância dos profissionais de saúde se informarem e conseguir perceber que um novo quadro de sintomas alerta para a possível infecção de SARS-CoV-2, e solicitar sempre que possível o teste para confirmação do mesmo e orientar a população para as medidas necessárias de isolamento e cuidado. Essas alterações nas manifestações clínicas em pacientes infectados por SARS-Cov-2 ocorrerem devido as particularidades e estruturas específicas virais de cada variante e a sua interação com o hospedeiro. Além as variações sintomatológicas, é importante o registro e acompanhamento da população com comorbidades prévias, visto que a presença destas implica em agravamento e até mesmo maior número de mortes por COVID-19. Desta forma, é importante o olhar clínico diferenciado para esses indivíduos, reforçando a importância das informações epidemiológicas da população, atenção especial à prevenção e controle de doenças e o tratamento das enfermidades sem interrupções. Resultados como encontrados nesse trabalho podem auxiliar a construção de políticas públicas, baseadas em evidências, para o enfrentamento de novas doenças respiratórias.

REFERÊNCIAS

1. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/>.
3. Brasil: Painel de controle da Doença coronavírus da OMS (COVID-19) com dados de vacinação | Painel de controle do CORONAVírus da OMS (COVID-19) com dados de vacinação. <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>.
4. Khan, M. *et al.* COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* **26**, (2020).
5. Rede brasileira de pesquisa em soberania e segurança alimentar (Rede Penssan). Insegurança Alimentar e Covid-19 no Brasil. *VIGISAN - Inquérito Nac. sobre Insegurança Aliment. no Context. da Pandemia da Covid-19 no Bras.* 66 (2021).
6. Aburto, J. M. *et al.* Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. *Int. J. Epidemiol.* **51**, 63–74 (2022).
7. Castro, M. C. *et al.* Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. *Nat. Med.* **27**, 1629–1635 (2021).
8. De Souza Noronha, K. V. M. *et al.* The COVID-19 pandemic in Brazil: Analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. *Cad. Saude Publica* **36**, 1–17 (2020).
9. Lotta, G., Wenham, C., Nunes, J. & Pimenta, D. N. Community health workers reveal COVID-19 disaster in Brazil. *Lancet* **396**, 365–366 (2020).
10. Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). in (2022).
11. Aleem, A., Akbar Samad, A. B. & Slenker, A. K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). in (2022).
12. Organization, W. H. *Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief, 29 March 2020.* (2020).
13. Sintomas de COVID-19 | CDC.
14. Numbers, S. I. N. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **2019**, (2020).
15. Gao, Z. *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **54**, 12–16 (2021).
16. Wu, C., Xu, C., Mao, F., Xu, X. & Zhang, C. The impact of invisible-spreaders on COVID-19 transmission and work resumption. *PLoS One* **17**, e0252994 (2022).
17. Iser, B. P. M. *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão

- narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiol. e Serv. Saude Rev. do Sist. Unico Saude do Bras.* **29**, e2020233 (2020).
18. China, N. H. C. of the P. R. of. Diagnosis and treatment plan of corona virus disease 2019 (tentative sixth edition). *Glob Heal. J* (2020).
 19. Stasi, C., Fallani, S., Voller, F. & Silvestri, C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur. J. Pharmacol.* **889**, 173644 (2020).
 20. Docherty, A. B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* **369**, (2020).
 21. Carod-Artal, F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev. Neurol.* **72**, 384–396 (2021).
 22. Napoleão, R. N. M., Santiago, A. B. G., Moreira, M. A., Silva, S. L. da & Silva, S. F. R. da. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. *Res. Soc. Dev.* **10**, e43710515150 (2021).
 23. Chilamakuri, R. & Agarwal, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* **10**, (2021).
 24. Raveendran, A. V, Jayadevan, R. & Sashidharan, S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **15**, 869–875 (2021).
 25. Nasserie, T., Hittle, M. & Goodman, S. N. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms among Patients with COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw. Open* **4**, 1–19 (2021).
 26. Thurnher, M. M., Reith, W., Thurnher, A. P. & Rommer, P. [Long COVID: long-term symptoms and morphological/radiological correlates]. *Radiologe* **61**, 915–922 (2021).
 27. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (London, England)* **53**, 737–754 (2021).
 28. Aiyegbusi, O. L. *et al.* Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J. R. Soc. Med.* **114**, 428–442 (2021).
 29. Castro, M. C. *et al.* Brazil’s unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* **394**, 345–356 (2019).
 30. de Andrade, C. L. T., de Aguiar Pereira, C. C., Martins, M., Lima, S. M. L. & Portela, M. C. COVID-19 hospitalizations in Brazil’s Unified Health System (SUS). *PLoS One* **15**, 1–17 (2020).
 31. who. Painel de controle do CORONAVirus da OMS (COVID-19) com dados de vacinação. (2022).
 32. Bezerra, V. D. L. *et al.* Brazilian Journal of health Review Brazilian Journal of health Review. 8452–8467 (2020) doi:10.34119/bjhrv3n4-097.
 33. Scialo, F. *et al.* ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung* **198**, 867–877 (2020).

34. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
35. Beacon, T. H., Delcuve, G. P. & Davie, J. R. Epigenetic regulation of ACE2, the receptor of the SARS-CoV-2 virus(1). *Genome* **64**, 386–399 (2021).
36. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad. Med. J.* **97**, 312–320 (2021).
37. Khalefah, M. M. & Khalifah, A. M. Determining the relationship between SARS-CoV-2 infection, dopamine, and COVID-19 complications. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* **15**, 550–553 (2020).
38. Sanyal, S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts - what we know so far. *Emerg. Top. life Sci.* **4**, 371–378 (2020).
39. Divani, A. A. *et al.* Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J. stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* **29**, 104941 (2020).
40. Malik, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* **42**, 3–11 (2020).
41. do Nascimento Antonio, M. V., L Imperador, C. H., Espreafico Junior, C. R., Man Chin, C. & Longhin Bosquesi, P. Vista do Tempestade de citocinas na COVID-19. *ULAKES J. Med.* **1**, 31–40 (2020).
42. Wang, Y., Sun, J., Zhu, A., Zhao, J. & Zhao, J. Current understanding of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in human and animal models. *J. Thorac. Dis. Vol 10, Suppl. 19 (July 2018) J. Thorac. Dis. (Influenza Other Respir. Viruses)* (2018).
43. Romano, M., Ruggiero, A., Squeglia, F., Maga, G. & Berisio, R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells* **9**, (2020).
44. Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* **1282**, 1–23 (2015).
45. Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727–733 (2020).
46. Wu, A. *et al.* Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* **27**, 325–328 (2020).
47. Li, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu. Rev. Virol.* **3**, 237–261 (2016).
48. Wang, M.-Y. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **10**, 587269 (2020).
49. Raskin, S. Genetics of COVID-19. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **97**, 378–386 (2021).
50. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 181–192 (2019).
51. Rahimi, A., Mirzazadeh, A. & Tavakolpour, S. Genetics and genomics of

- SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics* **113**, 1221–1232 (2021).
52. WHO, W. H. O. Rastreamento de variantes SARS-CoV-2. (2020).
 53. Choi, J. Y. & Smith, D. M. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med. J.* **62**, 961–968 (2021).
 54. Volz, E. *et al.* Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* **593**, 266–269 (2021).
 55. Tegally, H. *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* **592**, 438–443 (2021).
 56. Faria, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* **372**, 815–821 (2021).
 57. Cherian, S. *et al.* in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra , India. *Microorganism* **2**, 1–11 (2021).
 58. Hemmer, C. J., Löbermann, M. & Reisinger, E. C. [COVID-19: epidemiology and mutations : An update]. *Radiologe* **61**, 880–887 (2021).
 59. Cojocar, C., Cojocar, E., Turcanu, A. M. & Zaharia, D. C. Clinical challenges of SARS-CoV-2 variants (Review). *Exp. Ther. Med.* **23**, 416 (2022).
 60. Michelon, C. M. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. *Rev. Bras. Análises Clínicas* **53**, 109–116 (2021).
 61. Mohammadi, M., Shayestehpour, M. & Mirzaei, H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Brazilian J. Infect. Dis. an Off. Publ. Brazilian Soc. Infect. Dis.* **25**, 101606 (2021).
 62. Twohig, K. A. *et al.* Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **22**, 35–42 (2022).
 63. Bhattacharya, M., Chatterjee, S., Sharma, A. R., Lee, S.-S. & Chakraborty, C. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: current understanding of infection, transmission, immune escape, and mutational landscape. *Folia Microbiol. (Praha)*. 1–12 (2022) doi:10.1007/s12223-022-01001-3.
 64. Bian, L. *et al.* Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev. Vaccines* **20**, 1201–1209 (2021).
 65. Viana, R. *et al.* Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature* **603**, 679–686 (2022).
 66. Hu, J. *et al.* Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron. *Cellular & molecular immunology* vol. 19 293–295 (2022).
 67. Chekol Abebe, E. *et al.* Mutational Pattern, Impacts and Potential Preventive Strategies of Omicron SARS-CoV-2 Variant Infection. *Infect. Drug Resist.* **15**, 1871–1887 (2022).

68. Fan, Y. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* **7**, 141 (2022).
69. Callaway, E. & Ledford, H. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature* **600**, 197–199 (2021).
70. Lechien, J. R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. oto-rhino-laryngology Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngological Soc. Affil. with Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg.* **277**, 2251–2261 (2020).
71. Printza, A. *et al.* The clinical course of smell and taste loss in COVID-19 hospitalized patients. *Hippokratia* **24**, 66–71 (2020).
72. Ren, X. *et al.* Reinfection in patients with COVID-19: a systematic review. *Glob. Heal. Res. policy* **7**, 12 (2022).
73. Pedro, N. *et al.* Dynamics of a Dual SARS-CoV-2 Lineage Co-Infection on a Prolonged Viral Shedding COVID-19 Case: Insights into Clinical Severity and Disease Duration. *Microorganisms* **9**, (2021).
74. da Rosa Mesquita, R. *et al.* Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien. Klin. Wochenschr.* **133**, 377–382 (2021).
75. Elliott, J. I. *et al.* Predictive symptoms for COVID-19 in the community: REACT-1 study of over 1 million people. (2021) doi:10.1371/journal.pmed.1003777.
76. Wang, Y. *et al.* Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine* **40**, 101129 (2021).
77. Shiehzadegan, S., Alaghemand, N., Fox, M. & Venketaraman, V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin. Pract.* **11**, 778–784 (2021).
78. Zavascki, A. P. *et al.* PROGRESSÃO CLÍNICA DA COVID-19 CAUSADA PELA LINHAGEM GAMMA (P.1) COMPARADA COM OUTRAS LINHAGENS: ESTUDO DE COORTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL. *Brazilian J. Infect. Dis.* **26**, 102062 (2022).
79. Menni, C. *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet (London, England)* **399**, 1618–1624 (2022).
80. Silva, A. V. F. G. *et al.* Seroprevalence, Prevalence, and Genomic Surveillance: Monitoring the Initial Phases of the SARS-CoV-2 Pandemic in Betim, Brazil. *Front. Microbiol.* **13**, 799713 (2022).
81. Xavier, J. *et al.* The ongoing COVID-19 epidemic in Minas Gerais, Brazil: insights from epidemiological data and SARS-CoV-2 whole genome sequencing. *Emerg. Microbes Infect.* **9**, 1824–1834 (2020).
82. Robishaw, J. D. *et al.* Genomic surveillance to combat COVID-19: challenges and opportunities. *The Lancet. Microbe* **2**, e481–e484 (2021).

83. Termos de referência para o Grupo Consultivo Técnico sobre A Evolução do Vírus SARS-CoV-2 (TAG-VE).
84. Minas Gerais | Cidades e Estados | IBGE. <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>.
85. Betim (MG) | Cidades e Estados | IBGE. <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/betim.html>.
86. Prefeitura Municipal de Betim - MG - Vigilância Epidemiológica. <https://www.betim.mg.gov.br/portal/vigilancia-epidemiologica/1/covid-19/>.
87. Nonaka, C. K. V. *et al.* SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in young and middle-aged patients admitted to the intensive care units of a single hospital in Salvador, Northeast Brazil, February 2021. *Int. J. Infect. Dis.* **111**, 47–54 (2021).
88. Silva, J. P. *et al.* Delta Variant of SARS-CoV-2 Replacement in Brazil: A National Epidemiologic Surveillance Program. *Viruses* **14**, (2022).
89. Fonseca, P. L. C. *et al.* Tracking the turnover of SARS-CoV-2 VOCs Gamma to Delta in a Brazilian state (Minas Gerais) with a high-vaccination status. *Virus Evol.* **8**, (2022).
90. Adamoski, D. *et al.* SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variants Surge in Curitiba, Southern Brazil, and Its Impact on Overall COVID-19 Lethality. *Viruses* **14**, (2022).
91. Jin, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front. Public Heal.* **8**, 1–6 (2020).
92. The Sex, Gender and COVID-19 Project | Global Health 50/50. <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>.
93. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker | Global Health 50/50. <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-COVID-19-project/the-data-tracker/>.
94. Alwani, M. *et al.* Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev. Med. Virol.* **31**, e2223 (2021).
95. Asselta, R., Paraboschi, E. M., Mantovani, A. & Duga, S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany. NY)*. **12**, 10087–10098 (2020).
96. Gim, H. *et al.* Reduction in COVID-19 Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Variants in Seoul according to Age, Sex, and Symptoms: A Test-Negative Case-Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **19**, (2022).
97. Kluger, M. J., Kozak, W., Conn, C. A., Leon, L. R. & Soszynski, D. Role of fever in disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **856**, 224–233 (1998).
98. Cann, S. A. H. Fever: Could A Cardinal Sign of COVID-19 Infection Reduce Mortality? *Am. J. Med. Sci.* **361**, 420–426 (2021).
99. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* **395**, 497–506 (2020).

100. Grant, M. C. *et al.* The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* **15**, e0234765 (2020).
101. Song, W.-J. *et al.* Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet. Respir. Med.* **9**, 533–544 (2021).
102. Bolay, H., Gül, A. & Baykan, B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache* **60**, 1415–1421 (2020).
103. Tostmann, A. *et al.* Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Eurosurveillance* **25**, (2020).
104. Caronna, E. & Pozo-Rosich, P. Headache as a Symptom of COVID-19: Narrative Review of 1-Year Research. *Curr. Pain Headache Rep.* **25**, 73 (2021).
105. Tana, C. *et al.* Long COVID headache. *J. Headache Pain* **23**, 93 (2022).
106. Fernández-de-Las-Peñas, C. *et al.* Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur. J. Neurol.* **28**, 3820—3825 (2021).
107. Ejaz, H. *et al.* COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J. Infect. Public Health* **13**, 1833–1839 (2020).
108. Fang, X. *et al.* Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany. NY).* **12**, 12493–12503 (2020).
109. Parag Goyal, J. J. C. C o r r e s p o n d e n c e Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *Clin. Charact. Covid-19 China* **100**, 1–3 (2020).
110. Elliott, J. *et al.* Predictive symptoms for COVID-19 in the community: REACT-1 study of over 1 million people. *PLoS Med.* **18**, 1–14 (2021).
111. Conheça os sintomas mais comuns da ômicron e de outras variantes da Covid-19 - Instituto Butantan. <https://butantan.gov.br/noticias/conheca-os-sintomas-mais-comuns-da-omicron-e-de-outras-variantes-da-covid-19>.
112. Mason, K. E. *et al.* Age-Adjusted Associations Between Comorbidity and Outcomes of COVID-19: A Review of the Evidence From the Early Stages of the Pandemic. *Front. public Heal.* **9**, 584182 (2021).
113. Zhang, J.-J., Dong, X., Liu, G.-H. & Gao, Y.-D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **64**, 90–107 (2023).