

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em
Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



RAPHAEL RANGEL DAS CHAGAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNÓSTICADOS
COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO GONÇALO, RJ.:
COLABORAÇÕES NO ÂMBITO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE
CONTROLE**

Duque de Caxias

2024

RAPHAEL RANGEL DAS CHAGAS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNÓSTICADOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO GONÇALO, RJ.: COLABORAÇÕES NO ÂMBITO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE CONTROLE

Projeto de Tese submetida ao Programa Interinstitucional de Pós-graduação em Biomedicina Translacional (UNIGRANRIO/ INMETRO/ UEZO), como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências Biomédicas.

Orientador: Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo

Duque de Caxias

2024

Rangel das Chagas, Raphael

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNÓSTICADOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO GONÇALO, RJ.: COLABORAÇÕES NO ÂMBITO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE CONTROLE / Raphael Rangel das Chagas. – Duque de Caxias, 2024.74 p.

Tese (Doutorado em Biomedicina Translacional) – Universidade do Grande Rio, Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, 2024 .

Orientador: Sérgio Vianna Cardozo

1. Virologia. 2. Saúde pública. 3.COVID-19.

I. Cardozo, Sérgio Vianna. II. Universidade do Grande Rio. Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional. III. Título.

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



ATA DE DEFESA DE TESE

Às 14h, do dia 12 de setembro de 2024, o Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, realizou sessão de Defesa da Tese versando sobre o projeto intitulado “**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO GONÇALO, RJ.: COLABORAÇÕES NO ÂMBITO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE CONTROLE**”, de autoria de Raphael Rangel das Chagas, aluno do Doutorado Acadêmico, sob orientação do Professor Sergian Vianna Cardozo. A sessão foi aberta pela Profa. Ana Carolina Proença da Fonseca, presidente da Comissão, que nos termos regimentais convocou os demais Membros da Comissão Examinadora: Prof. Fabio Mesquita, Prof. Hercules Freitas e Prof. Estêvão Rios Monteiro. Em seguida, passou à palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Após a apresentação, o candidato foi arguido pelos examinadores e suas respostas foram consideradas **satisfatórias**.

A presidente declarou o doutorando Raphael Rangel das Chagas **aprovado**, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Biomédicas, de acordo com o Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional do convênio tripartite entre UNIGRANRIO, INMETRO e UERJ. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão, em que foi lavrada a presente ata, que será assinada pelos Membros da Comissão Examinadora.

Duque de Caxias, 12 de setembro de 2024.

Ana Carolina Proença da Fonseca

Profa. Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca
Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO
Presidente da banca

Fabio Mesquita
Prof. Fabio Mesquita
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ-ZO

Documento assinado digitalmente



HERCULES REZENDE FREITAS

Data: 16/09/2024 12:44:20-0300

Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Prof. Hercules Freitas
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Documento assinado digitalmente



ESTEVAO RIOS MONTEIRO

Data: 16/09/2024 14:21:44-0300

Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Prof. Estêvão Rios Monteiro
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Sergian Vianna Cardozo

Prof. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador Geral

Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional - BIOTRANS

Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador do PPG em Biomedicina
Translacional - BIOTRANS
UNIVERSIDADE
UNIGRANRIO

EPÍGRAFE

No, in its primitive form life is like fire, like a flame borne
by the living substance; —like a flame which appears
in endless diversity and yet has specificity within it;
—which can adopt the form of the organic world, of
the lank grass-leaf and of the stem of the tree.

- Martinus Willem Beijerinck

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese a minha amada filha Cecília Marques Rangel, e minha amada avó
Benita Siqueira Rangel
In memoriam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter me sustentado em toda a minha jornada acadêmica e nos momentos difíceis renovou minha fé.

À minha família em especial aos meus pais Sidney Pereira das Chagas e Marilene Siqueira Rangel, quando no início ainda sem bolsa me proveram todos os recursos para que pudesse iniciar a minha trajetória acadêmica. Ao meu irmão Vinicius Rangel das Chagas, por toda parceria de sempre.

Agradeço imensamente ao meu orientador Dr. Sergian Vianna Cardozo, um profissional íntegro, sério e com um coração enorme. Hoje o tenho como exemplo de profissional e pessoa, em todos os momentos compreensível e mostrando que tudo se resolve com sabedoria. Obrigado por todos os ensinamentos professor, você é incrível!

A Secretaria de Saúde da Prefeitura de São Gonçalo e aos funcionários do CIEVS daquele município, por nos possibilitar realizar esse projeto.

RESUMO

O SARS-CoV-2, um vírus altamente contagioso da família *Coronaviridae*, desencadeou a pandemia de COVID-19 após um evento de infecção em Wuhan, China, no final de 2019. A pandemia tem sido um desafio global para a saúde pública, com mais de 760 milhões de casos confirmados e 6,8 milhões de mortes. A doença, que afeta principalmente o sistema respiratório, pode levar a sintomas que variam de leves a graves. Em resposta à crise, várias medidas foram tomadas para conter a disseminação do vírus, incluindo o desenvolvimento acelerado de vacinas. Este estudo analisou os dados de vacinação e COVID-19 em uma amostra de 6.953 indivíduos, incluindo informações sobre características sociodemográficas, comorbidades, exames de COVID-19 e outras variáveis de significância clínica. Os resultados mostraram que a maioria dos participantes testou negativo para COVID-19 (72%), e a idade não pareceu ser um fator significativo na probabilidade de testar positivo. A hipertensão foi a comorbidade mais comum entre os participantes que testaram positivo para COVID-19. A maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 apresentou febre acima de 38,5°C, perda do olfato e perda do paladar. Em conclusão, o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 tem sido um processo acelerado e contínuo desde o início da pandemia, com várias vacinas sendo desenvolvidas e aprovadas para uso emergencial em todo o mundo. As vacinas têm sido uma das principais ferramentas para combater a disseminação do vírus e reduzir a incidência de casos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Pandemia; Vacinação; Imunidade; Saúde Pública

ABSTRACT

SARS-CoV-2, a highly contagious virus from the *Coronaviridae* family, triggered the COVID-19 pandemic following an infection event in Wuhan, China, at the end of 2019. The pandemic has been a global challenge for public health, with over 760 million confirmed cases and 6.8 million deaths. The disease, which primarily affects the respiratory system, can lead to symptoms ranging from mild to severe. In response to the crisis, several measures have been taken to contain the virus's spread, including the accelerated development of vaccines. This study analyzed vaccination and COVID-19 data in a sample of 6,953 individuals, including information on sociodemographic characteristics, comorbidities, COVID-19 tests, and other clinically significant variables. The results showed that the majority of participants tested negative for COVID-19 (72%), and age did not appear to be a significant factor in the likelihood of testing positive. Hypertension was the most common comorbidity among participants who tested positive for COVID-19. Most participants who tested positive for COVID-19 presented with a fever above 38.5°C, loss of smell, and loss of taste. In conclusion, the development of vaccines against COVID-19 has been an accelerated and ongoing process since the start of the pandemic, with several vaccines being developed and approved for emergency use worldwide. Vaccines have been one of the main tools to combat the spread of the virus and reduce the incidence of cases.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Pandemic; Vaccination; Immunity; Public Health

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura genômica do SARS-CoV-2.....	9
Figura 2. O ciclo de vida do SARS-CoV-2.....	13
Figura 3. Subtipos de imunizantes contra infecção por SARS-CoV-2	16
Figura 4. Respostas imunológicas celulares e humorais induzidas pela vacina de mRNA	18
Figura 5. Ativação de células dendríticas e indução de IFN-I por vacinas de mRNA.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas da coorte.	33
Tabela 2. Comorbidades presentes na amostra.	34
Tabela 3. Sintomas, imunização e distribuição geográfica na amostra.	34
Tabela 4. Relação entre o perfil sociodemográfico e o resultado do teste para COVID-19.	36
Tabela 5. Comorbidades e o resultado do teste para COVID-19.	37
Tabela 6. Demais variáveis e o resultado do exame de covid-19.	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ACE2: enzima conversora de angiotensina 2
ACE2: receptor da enzima conversora de angiotensina do tipo 2
ALT: alanina aminotransferase
APCs: células apresentadoras de antígeno
aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativada
ARDs: doenças reumáticas autoimunes
AST: aspartato aminotransferase
CD4+: células T auxiliares
CD8+: células T citotóxicas
CK MB: creatinina quinase MB
CK: creatinina quinase
CMs: membranas convolutas
COVID-19: doença causada pelo SARS-CoV-2
COVID-19: doença causada pelo SARS-CoV-2
CVD: doença cardíaca
DM: diabetes
DMSs: pequenas esferas de dupla membrana abertas
DMVs: vesículas de dupla membrana perinucleares distintas
DREN: doença renal
DRES: doença respiratória
Eij: contagem de frequências esperadas
HAS: hipertensão
HR: Razão de Riscos (Hazard Ratio)
IC: Intervalo de Confiança
IFN-I: interferon tipo I
IFN-I: Interferon-I
IFN- γ : interferon gama
IL-6: interleucina-6
IMC: ndice de Massa Corporal
IRF3/7: Fator Regulador de Interferon 3/7
LDH: lactato desidrogenase
MAVS: proteína de sinalizao antiviral mitocondrial
MERS-CoV: coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio
MHC classe I: complexo de histocompatibilidade principal de classe I
MHC classe II: complexo de histocompatibilidade principal de classe II
NF-kB: Fator Nuclear kB
NH: não hispânico
NSCLC: câncer de pulmão de células não pequenas
NSPs: proteínas não estruturais individuais
Oij: contagem de frequências observadas
OR: Razão de Chances (Odds Ratio)
ORF1a e ORF1b: moldes abertos de leitura
ORFs: Quadros de Leitura Abertos
PCR: proteína C reativa
pCr: proteína C-reativa
PCT: procalcitonina
pp1a e pp1ab: poliproteínas
proBNP: pro-peptídio natriurético cerebral

PT: tempo de protrombina

RBD: domínio de ligação ao receptor

RIV4: vacina recombinante contra influenza

RNA: Ácido Ribonucleico

RNA_m: ácido ribonucleico

RNA_m: ácido ribonucleico mensageiro

RR: Risco Relativo

RSTUDIO: ambiente de desenvolvimento RStudio

RT-LAMP: amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa

SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

sg mRNAs: RNAs mensageiros subgenômicos

SL-CoV: coronavírus de morcego

TCR: receptor de células T

TLR: receptor Toll-like

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

UTI: unidade de terapia intensiva

VLPs: partículas semelhantes a vírus

WH: branco não hispânico

χ^2 : qui-quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 ASPECTOS EVOLUCIONÁRIOS DO SARS-COV-2.....	10
2.2 MECANISMO PATOGÊNICO DO SARS-COV-2.....	12
2.3 TECNOLOGIA DE VACINAS	17
2.4 EFICÁCIA, EFEITOS ADVERSOS E MORTALIDADE VACINAL.....	21
2.4.1 Eficácia de imunizantes contra SARS-CoV-2.....	22
2.4.2 Efeitos adversos e mortalidade vacinal de imunizantes.....	24
3. JUSTIFICATIVA	28
4. OBJETIVOS	31
4.1 OBJETIVO GERAL.....	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
5. METODOLOGIA.....	32
5.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	32
5.2 COLETA DE DADOS	33
5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
5.3.1 Análise univariada	34
5.3.2 Análise bivariada	34
6. RESULTADOS	36
7 DISCUSSÃO	45
7.1 Variáveis sociodemográficas	45
7.2 Comorbidades	46
7.3 Sintomatologia.....	48
7.4 Vacinação	50
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	55

1. INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus que pertence à família *Coronaviridae*, gênero *Betacoronavirus*, subgênero *Sarbecovirus*, espécie *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* (i.e., SARS-CoV-2). O vírus é envelopado, aproximadamente esférico, e seus virions têm um diâmetro de cerca de 60-140 nm. O genoma do SARS-CoV-2 é composto por uma única fita de RNA de sentido positivo, com cerca de 30.000 nucleotídeos (KHALIL; KHALIL, 2020). O vírus é altamente contagioso e pode ser transmitido por meio de gotículas respiratórias e contato com superfícies contaminadas (VAN DOREMALEN et al., 2020).

Em função de sua elevada transmissibilidade, um evento de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, ocorrido na cidade chinesa de Wuhan ao final do ano de 2019, provocou a crise sanitária global conhecida como a pandemia de COVID-19 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). A pandemia tem sido um grande desafio para a saúde pública em todo o mundo, afetando quase todos os países e resultando em mais de 760 milhões de casos confirmados e 6,8 milhões de mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). A doença causada pelo vírus atinge principalmente o sistema respiratório, podendo levar a sintomas que variam de leves a graves, incluindo febre, tosse, falta de ar, fadiga, pneumonia, falência de múltiplos órgãos e morte (SHARAF et al., 2022).

Desde o início da crise sanitária, várias medidas foram tomadas para conter a disseminação do vírus, incluindo o empenho global no desenvolvimento de vacinas eficazes. A vacinação é uma das principais estratégias para prevenir a infecção pelo SARS-CoV-2 e reduzir a gravidade da doença (HAAS et al., 2021; DEY et al., 2022). O processo de desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 foi acelerado e contínuo, com cientistas de todo o mundo trabalhando em numerosos casos de sistemas candidatos a vacinas (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2020).

Em março de 2020, a farmacêutica Moderna iniciou os testes clínicos da vacina mRNA-1273 nos Estados Unidos, seguida pela Universidade de Oxford e AstraZeneca com a vacina AZD1222 em abril de 2020. Em novembro de 2020, a Pfizer e a BioNTech anunciaram que sua vacina BNT162b2 apresentou eficácia de 95% nos testes clínicos de fase 3 (CARVALHO; KRAMMER; IWASAKI, 2021). A vacinação em massa começou em vários países em janeiro de 2021, incluindo o Brasil, com o uso emergencial das vacinas CoronaVac e AstraZeneca (DOMINGUES, 2021). Desde então, outras vacinas foram desenvolvidas e aprovadas para uso emergencial em todo o mundo, incluindo a vacina NVX-CoV2373 da Novavax e a Covovax, desenvolvida pela Novavax em parceria com o *Serum Institute of India* (HEATH et al., 2021; GUNALE et al., 2023). A pandemia de COVID-19 tem imposto desafios significativos para a

aplicação do calendário nacional de vacinação, especialmente para crianças com menos de 12 meses de idade que tiveram suas vacinas atrasadas (ABREU et al., 2022). Em resumo, o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 tem sido um processo acelerado e contínuo desde o início da pandemia, com várias vacinas sendo desenvolvidas e aprovadas para uso emergencial em todo o mundo. As vacinas têm sido uma das principais ferramentas para combater a disseminação do vírus e reduzir a incidência de casos.

O presente estudo, teve como objetivo analisar os dados de vacinação e COVID-19 em uma amostra de 6.953 indivíduos. Os dados apresentados incluem informações sobre características sociodemográficas, comorbidades, exames de COVID-19 e outras variáveis de significância clínica. Os resultados mostram que a maioria dos participantes testou negativo para COVID-19 (72%). Além disso, a idade não parece ser um fator significativo na probabilidade de testar positivo para COVID-19 na população investigada. Em relação à etnia, a proporção de participantes que testaram positivo foi semelhante entre as etnias parda, caucasiana e negra. No entanto, a proporção de participantes do sexo masculino que testaram positivo foi significativamente maior do que a proporção de participantes do sexo feminino. A hipertensão foi a comorbidade mais comum entre os participantes que testaram positivo para COVID-19 e declararam ter alguma comorbidade. A maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 apresentou febre acima de 38,5°C, perda do olfato e perda do paladar. A maioria dos participantes que testaram negativo para COVID-19 não apresentou esses sintomas.

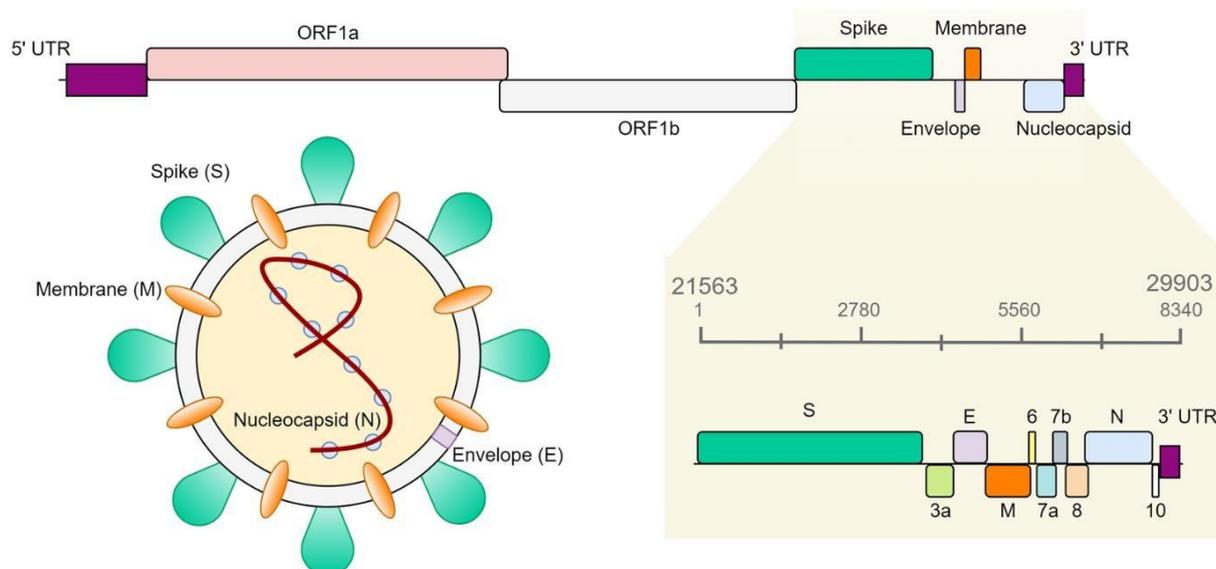
O impacto da COVID-19 na saúde global tem sido significativo, e o desenvolvimento de vacinas eficazes tem sido crucial para reduzir a propagação do vírus. A eficácia de novas vacinas e a importância do desenvolvimento biotecnológico na produção de vacinas para a saúde humana também serão discutidos nesta tese.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ASPECTOS EVOLUCIONÁRIOS DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente ao Filo *Pisuviricota*, Classe *Pisoniviricetes*, Ordem *Nidovirales*, Família *Coronaviridae*, Gênero *Betacoronavirus* e Espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* (YANG et al., 2020). A partícula viral do SARS-CoV-2 é composta por uma cápsula de proteína que envolve o material genético do vírus, que é o RNA. A glicoproteína S (*spike*) é uma proteína presente na superfície da partícula viral que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina do tipo 2 (ACE2) nas células humanas, permitindo a entrada do vírus. A partícula viral também contém outras proteínas, como a proteína M (membrana) e a proteína N (nucleocapsídeo), que são necessárias para a formação da partícula viral (Figura 1). A partícula viral do SARS-CoV-2 é transmitida principalmente por gotículas respiratórias e contato próximo com pessoas infectadas. Essas características são importantes para entender a estrutura e o comportamento do vírus, tal como para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento da COVID-19 (BARRAL-NETO, 2020).

Figura 1. Estrutura genômica do SARS-CoV-2.



Spike (S) - Espícula (S); Membrane (M) - Membrana (M); Envelope (E) - Envelope (E); Nucleocapsid (N) - Nucleocapsídeo (N); 5' UTR - 5' UTR (Região Não Traduzida 5'); ORF1a - ORF1a (Região Aberta de Leitura 1a); ORF1b - ORF1b (Região Aberta de Leitura 1b); 3' UTR - 3' UTR (Região Não Traduzida 3'). A distribuição genômica dos Quadros de Leitura Abertos (ORFs) em todo o genoma do SARS-CoV-2, que abrange 29.903 pares de bases (bp), é apresentada neste gráfico. As proteínas nucleocapsídeo (N), espícula (S), membrana (M) e envelope (E) são destacadas por cores, conforme a representação visual do vírus. Os demais ORFs correspondem a proteínas não estruturais. No painel amarelo, é exibida uma ampliação de uma região de 8.340 bp que abriga 9 ORFs, além da região não traduzida 3'-UTR do genoma. Adaptado de (SINGH; YI, 2021).

A caracterização da história evolutiva do SARS-CoV-2 tem sido elemento de intensa investigação e debate (HOLMES et al., 2021). Em 2013, RaTG13, um coronavírus encontrado em morcegos na província de Yunnan, na China, revelou ser 96% semelhante ao SARS-CoV-2 (ZHOU et al., 2020). Essa similaridade inicial, no entanto, pode ser enganosa ao se considerar a evolução das sequências codificadoras de proteínas, que são responsáveis pelas propriedades funcionais do vírus, além das diferenças entre a análise por substituições sinônimas e não sinônimas (COOPER, 2005). As substituições sinônimas são mais estáveis e, portanto, mais adequadas para estimar o tempo de divergência entre as duas cepas. Usando esse método, estima-se que o tempo de divergência entre o SARS-CoV-2 e o RaTG13 varie de 18 a 71,4 anos (BONI et al., 2020). Embora o RaTG13 seja um parente próximo do SARS-CoV-2, há uma quantidade substancial de variação na similaridade da sequência genômica entre os dois vírus. Além disso, o SARS-CoV-2 passou por eventos complexos de recombinação durante sua evolução, o que pode levar a diferentes histórias evolutivas em diferentes segmentos do genoma (SINGH; YI, 2021).

Baseado em análises genômicas e comparações entre as sequências de aminoácidos dos ORFs (*i.e.*, *open reading frames*) do SARS-CoV-2, tal como de outros vírus relacionados, observou-se que o SARS-CoV-2 demonstra uma propensão para recombinação genética em diferentes espécies hospedeiras, o que pode ter contribuído para sua evolução e disseminação; além disso, todas as ORFs do SARS-CoV-2 exibem sinais de forte seleção purificadora, em vez de seleção positiva, em comparação com os ORFs de outros vírus. A evolução do SARS-CoV-2 está em andamento, com potencial para a ocorrência de futuras epidemias semelhantes devido à introdução repetitiva de vírus animais nas populações humanas (TANG et al., 2020). Além disso, uma revisão crítica de Holmes et al. (2021) indicou que a explicação mais provável para a origem do vírus é um evento zoonótico, sem evidências de origem laboratorial. A suspeita de origem laboratorial se deve ao fato de que o vírus foi detectado pela primeira vez em uma cidade que abriga um grande laboratório virológico que estuda coronavírus. A história epidemiológica do vírus é semelhante a surtos anteriores de coronavírus associados a mercados de animais, com uma rota simples de exposição humana. Embora os acidentes laboratoriais devam ser minimizados, não há evidências de que o SARS-CoV-2 tenha origem em laboratório.

A investigação ecológica do vírus revela que o mesmo possuía um ciclo natural por muitos anos antes do surto pandêmico, e que o progenitor do SARS-CoV-2 já era capaz de se ligar fortemente ao receptor ACE2 humano, indicando que muitos outros vírus de animais podem infectar humanos (VOSKARIDES, 2022). Evidências sugerem que o SARS-CoV e o MERS-CoV tiveram origem em morcegos, e é provável que o SARS-CoV-2 tenha resultado da

evolução viral na natureza e tenha sido transmitido diretamente para as pessoas ou por meio de algum hospedeiro animal não identificado (GARRY, 2022).

Coronavírus de morcegos foram identificados como reservatórios naturais de uma grande variedade de vírus, e o isolamento de um coronavírus de morcego (SL-CoV) geneticamente semelhante ao SARS-CoV e com uma proteína S funcional, capaz de usar o mesmo receptor ACE2 que o SARS-CoV, forneceu evidências sólidas e conclusivas para a origem do SARS-CoV em morcegos (HU et al., 2015). Análises filogenéticas revelam uma diferença evolutiva significativa entre o SARS-CoV-2 e os vírus mais intimamente relacionados, amostrados até o momento, mas a vigilância contínua em morcegos desde 2020, que identificou outros coronavírus relacionados ao SARS-CoV-2 (ALWINE et al., 2023), como indicado anteriormente.

2.2 MECANISMO PATOGÊNICO DO SARS-COV-2

O ciclo viral do SARS-CoV-2 é um processo complexo que envolve a adsorção do vírus às células hospedeiras, a entrada do material genético viral na célula, a replicação do vírus e a liberação de novas partículas virais. Estudos sugerem que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por via fecal-oral e que a proteína S do vírus se liga ao receptor de ACE2 humana com afinidade 10-20 vezes maior do que o SARS-CoV. A replicação viral ocorre em células do trato respiratório superior e inferior, e a liberação de novas partículas virais ocorre por meio de exocitose. A glicoproteína S é uma proteína presente na superfície da partícula viral que se liga ao receptor ACE2 nas células humanas, permitindo a entrada do vírus (ALI; VIJAYAN, 2020). A proteína S do SARS-CoV-2 é a principal estrutura de interação do vírus com a célula hospedeira e é responsável pela entrada do vírus na célula. A proteína S se liga ao receptor ACE2 da célula hospedeira por meio de seu domínio de ligação ao receptor (RBD); a ligação entre a proteína e o receptor é mediada por interações moleculares, incluindo interações hidrofóbicas e pontes de hidrogênio (BOJADZIC; ALCAZAR; BUCHWALD, 2021).

Diversas mutações podem afetar o desempenho infeccioso do vírus. Por exemplo, a mutação N501Y no RBD da proteína S do SARS-CoV-2 pode aumentar a afinidade da proteína S pelo receptor, tornando o vírus mais infeccioso (LUAN; WANG; HUYNH, 2021), enquanto a mutação D614G na proteína S do SARS-CoV-2 pode levar à perda de interações entre o resíduo G614 do domínio S1 e a treonina 859 do domínio S2, favorecendo a conformação aberta da proteína S, que é necessária para a interação da proteína S com o receptor ACE2 (HERNANDEZ AVILA et al., 2021). Dentre as variantes de alcance global, é possível encontrar diferentes potenciais de evasão às estratégias vacinais. Em ordem de suscetibilidade

à neutralização por vacinas de RNA mensageiro (RNAm), pode-se citar¹: *wild type*, D614G, B.1.1.7, B.1.1.298, B.1.429, P.2, P.1 e B.1.351. A maioria das mutações capazes de amplificar o poder de escape imunológico do SARS-CoV-2 estão relacionadas ao RBD, mas cepas da beta variante B.1.351 também parecem ser capazes de evadir neutralização por mutações alternativas (GARCIA-BELTRAN et al., 2021).

Após a ligação ao ACE2, o vírus é internalizado na célula hospedeira por endocitose e a proteína S sofre uma mudança conformacional, permitindo a fusão do envelope viral com a membrana celular, desencapsulando o material genético do vírus no citoplasma da célula. O RNA genômico recém-adentrado induz tradução imediata de dois grandes moldes abertos de leitura, ORF1a e ORF1b (MALONE et al., 2022). A partir dos moldes, surgem as poliproteínas pp1a e pp1ab, que passam por processamento tanto co-traducional quanto pós-traducional, dando origem às proteínas não estruturais individuais (NSPS). Essas NSPS, por sua vez, constituem o complexo de replicação e transcrição viral (LONGHITANO et al., 2020), incluindo as proteínas NSP7, NSP8, NSP12 e NSP13. A proteína NSP12 é uma RNA polimerase dependente de RNA, responsável por copiar o genoma de RNA viral. Já a proteína NSP13 atua como helicase, desenrolando as fitas de RNA para permitir a replicação. As proteínas NSP7 e NSP8 desempenham o papel de cofatores, auxiliando a aumentar a eficiência da RNA polimerase (CHEN et al., 2020; LOU; RAO, 2022).

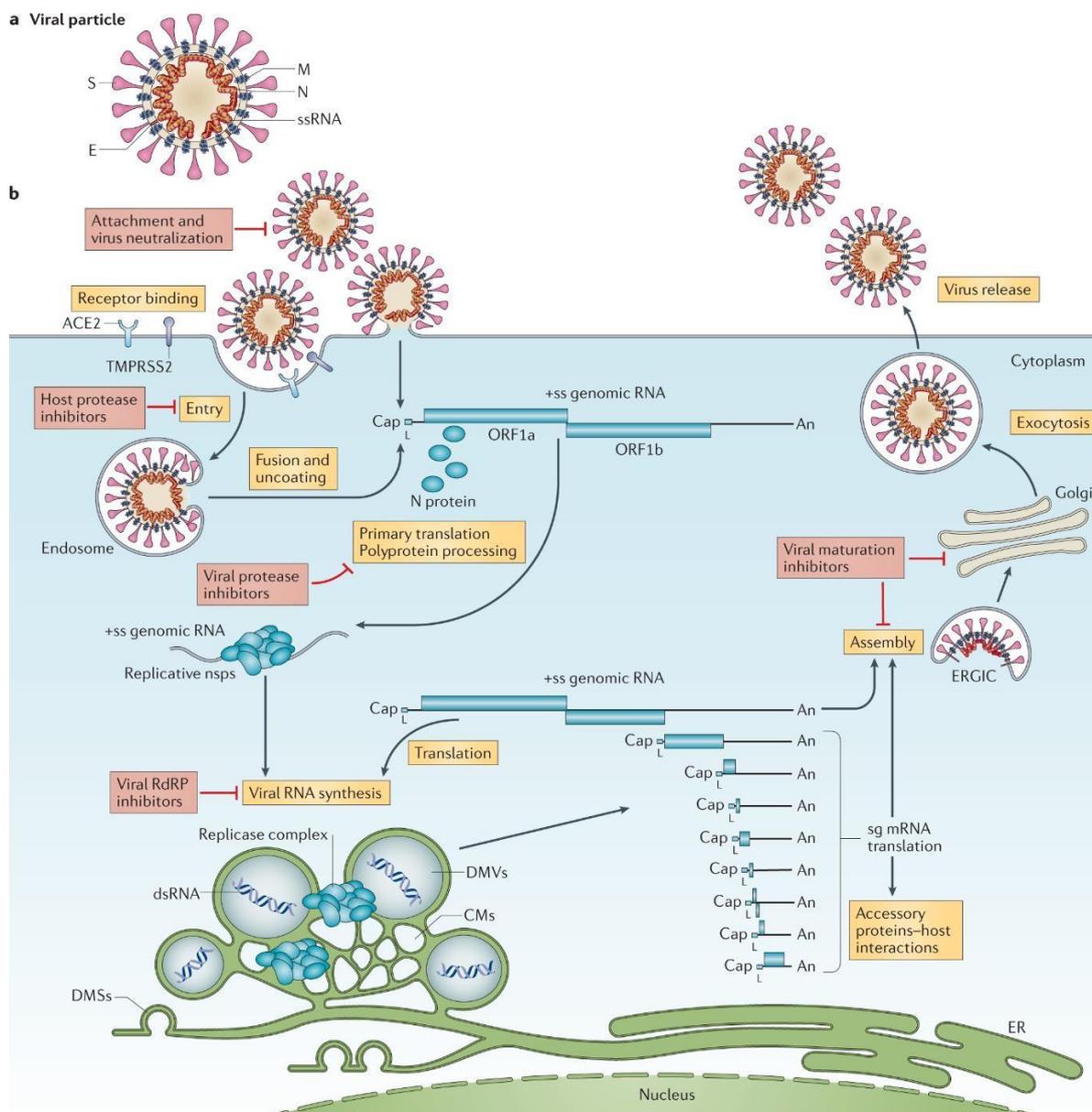
Em paralelo à expressão das NSPS, ocorre a biogênese das organelas de replicação viral, compreendendo vesículas de dupla membrana perinucleares distintivas (DMVs), membranas convolutas (CMs) e pequenas esferas de dupla membrana abertas (DMSs). Essas estruturas criam um ambiente microscópico de proteção fundamental para a replicação do RNA genômico do vírus e para a transcrição dos RNAs mensageiros subgenômicos (sg mRNAs), os quais formam o conjunto aninhado característico de RNAs mensageiros do coronavírus (WONG; SAIER, 2021). À medida que as proteínas estruturais são traduzidas, elas são direcionadas para as membranas do retículo endoplasmático (RE) e passam por um trânsito pelo compartimento intermediário RE-Golgi (ERGIC). Nesse local, ocorre a interação com o RNA genômico recém-sintetizado, que está encapsulado pelo nucleocapsídeo, e isso culmina no processo de brotamento para o interior de compartimentos vesiculares secretórios (WU et al., 2023).

As principais células infectadas pelo SARS-CoV-2 são as células epiteliais das vias aéreas humanas, incluindo as células do trato respiratório superior e inferior. Além disso, a presença do receptor ACE2 em vários tecidos do corpo, incluindo a cavidade oral, sugere que o vírus pode infectar outros tecidos além do sistema respiratório. Uma revisão sobre o papel da

¹ Cepas identificadas até o ano de 2021.

maquinaria epigenética na regulação da infecção pelo SARS-CoV-2, sugere que o vírus pode infectar células no trato gastrointestinal, fígado, rins e coração, entre outros órgãos (SAKSENA; BONAM; MIRANDA-SAKSENA, 2021). Além disso, há relatos de sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19, sugerindo que o vírus também pode infectar células no sistema nervoso (HAIDAR et al., 2022). Um resumo do que se conhece sobre o mecanismo replicativo das partículas de SARS-CoV-2 está ilustrado na Figura 2.

Figura 2. O ciclo de vida do SARS-CoV-2.



Virus particle - Partícula viral. *S* (Spike protein) - *S* (Proteína Spike); *E* (Envelope protein) - *E* (Proteína do envelope); *M* (Membrane protein) - *M* (Proteína da membrana); *ssRNA* (single-stranded RNA) - *RNA* de fita simples); *Attachment and virus neutralization* - Aderência e neutralização do vírus; *Receptor binding* - Ligação ao receptor; *ACE2* - *ACE2* (Receptor da enzima conversora de angiotensina 2); *TMPRSS2* - *TMPRSS2* (Serina protease transmembranar 2); *Host protease inhibitors* - Inibidores de protease do hospedeiro; *Entry* - Entrada; *Fusion and uncoating* - Fusão e desencapsulação; *Viral protease inhibitors* - Inibidores de protease viral; *ss genomic RNA* - *RNA* genômico ss; *Replicative nps* - *nps* replicativo; *Viral RdRP inhibitors* - Inibidores de *RdRP* viral (*RdRP*: *RNA* polimerase dependente de *RNA*); *Viral RNA synthesis* - Síntese de *RNA* viral; *Replicase complex* - Complexo replicase; *dsRNA* (double-stranded *RNA*) - *dsRNA* (*RNA* de fita dupla); *DMVs*

(*Double-membrane vesicles*) - *VDMs* (*Vesículas de dupla membrana*); *CMs* (*Convex membranes*) - *CMs* (*Membranas convexas*); *ORF1a* - *ORF1a* (*Open Reading Frame 1a*); *ORF1b* - *ORF1b* (*Open Reading Frame 1b*); *N protein* - *Proteína N* (*Nucleocapsídeo*); *Primary translation Polypeptide processing* - *Processamento de polipeptídeo de tradução primária*; *Viral maturation inhibitors* - *Inibidores de maturação viral*; *Assembly* - *Montagem*; *ERGIC* (*ER-Golgi intermediate compartment*) - *CIEG* (*Compartimento intermediário ER-Golgi*); *Virus release* - *Liberação do vírus*; *Cytoplasm* - *Citoplasma*; *Exocytosis* - *Exocitose*; *Golgi* - *Golgi*; *ER* (*Endoplasmic reticulum*) - *RE* (*Retículo endoplasmático*); *Nucleus* - *Núcleo*. **An**, *sequência poliA 3'*; **cap**, *estrutura de cap 5'*; **dsRNA**, *RNA de fita dupla*; **L**, *sequência líder*; **RdRP**, *RNA polimerase dependente de RNA*. Obtido de (V'KOVSKI et al., 2021).

A interação clinicamente relevante com o SARS-CoV-2 ocorre em vários estágios, a saber: pré-exposição, incubação, replicação viral detectável, fase de sintomas virais, fase inflamatória inicial, fase de infecção secundária, fase inflamatória multissistêmica e fase longa ou “caudal” (GRIFFIN et al., 2021). Os principais indicadores bioquímicos da infecção por COVID-19 incluem proteína C reativa (PCR), dímero D, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), ferritina, lactato desidrogenase (LDH), procalcitonina (PCT) e pró-peptídeo natriurético cerebral (proBNP) (RASHAD MOSTAFA et al., 2023). Outros indicadores relacionados à gravidade da doença incluem bilirrubina total, creatinina quinase (CK), CK MB, troponina I, uréia, creatinina, albumina, proteína total, colesterol total e triglicérides (HAIDER et al., 2023).

Em casos mais graves de COVID-19, ferritina, LDH, dímero D e PCR exibiram elevação significativa (MOHAMMED et al., 2022). A MMP-3 e os inibidores teciduais da metaloproteinase-2 (TIMP-2) também foram identificados como marcadores potenciais para o diagnóstico de COVID-19 (ISMAEL; ALDABAGH; RASUOL, 2022). Além disso, bilirrubina total sérica, ALT, ureia, creatinina, contagem de leucócitos, relação neutrófilo-linfócito, tempo de protrombina, dímero D, ferritina, LDH e níveis de interleucina-6 (IL-6) demonstraram associações com a gravidade da doença (IQBAL et al., 2023).

Em relação ao perfil das citocinas IL-2², IL-4², IL-6, IL-10², TNF- α ³, IFN- γ ⁴ e IL-17A², um estudo com 68 participantes identificou que células Th (1, 2 e 17) só apresentaram IL-6 como um padrão de expressão característico da trajetória infecciosa, enquanto outras citocinas apresentam atividade dinâmica, mas sem alterações significativas (GUPTA et al., 2022). Esses marcadores bioquímicos possuem a capacidade de prognóstico do resultado da doença, classificar os pacientes em vários grupos com base na gravidade e monitorar a progressão da doença em indivíduos afetados pela COVID-19.

² Interleucinas (2, 4, 6, 10 e 17A).

³ Fator de necrose tumoral alfa.

⁴ Interferon gama.

A infecção por SARS-CoV-2 tem o potencial de se manifestar com uma gama diversificada de sintomas. Entre os sintomas frequentemente observados estão cefaleia, disfunção olfatória e gustativa, fadiga, deficiências cognitivas, percepção olfativa alterada, ritmo cardíaco acelerado, humor instável, alopecia e distúrbios do sono (GAYOSO CANTERO et al., 2023; MASELLI et al., 2023).

Em casos mais graves, pacientes podem apresentar sintomas sensoriais, incluindo sensação reduzida, sensação anormal e aumento da sensibilidade à dor (KATEDRA FIZJOLOGII ZWIERZAŃ I CZŁOWIEKA, WYDZIAŁ BIOLOGII, UNIWERSYTET GDAŃSKI, GDAŃSK, POLSKA et al., 2022). Além disso, os sintomas neurológicos podem se manifestar como derrames isquêmicos, hemorragias intracranianas, meningite, encefalite, doenças desmielinizantes agudas e polineuropatias inflamatórias agudas (VAŽGĖLIENĖ; KUBILIUS; BILEVICIUTE-LJUNGAR, 2022).

É crucial reconhecer que certos indivíduos podem apresentar sintomas persistentes após uma infecção aguda, com fadiga, dor de cabeça e disfunção olfatória sendo as mais frequentemente relatadas (DUMONT et al., 2022). A presença de sintomas persistentes pode ser influenciada por fatores como condições de saúde preexistentes e uso de medicamentos. No geral, os sintomas associados à infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar um grau substancial de variabilidade e potencialmente impactar os sistemas respiratório e nervoso.

A frequência de sintomas persistentes resultantes da infecção por SARS-CoV-2 varia entre estudos. Aloe et al. descobriram que uma proporção substancial de pacientes apresentou sintomas como dispnéia, fadiga e diminuição da qualidade de vida durante a fase aguda da infecção. No entanto, no acompanhamento de 6 meses, observou-se uma evolução positiva da dispnéia, fadiga e em certos aspectos da qualidade de vida, embora outros indicadores não tenham demonstrado melhora (ALOË et al., 2023).

Em contraste, sintomas persistentes após a infecção por SARS-CoV-2 tendem a ser infrequentes em crianças previamente saudáveis (SLUITER-POST et al., 2023). Além disso, uma revisão sistemática recente determinou uma prevalência ponderada de 10,7% para sintomas gastrointestinais persistentes após infecção aguda por SARS-CoV-2 (HAWKINGS et al., 2023). Jangra et al. (2023) concluíram que febre, falta de ar, tosse seca e tosse produtiva eram sintomas frequentemente relatados entre pacientes com COVID-19. Por fim, uma meta-análise revelou que a prevalência dos sintomas de longo prazo após a infecção assintomática por SARS-CoV-2 foi de 17,13% para ao menos um sintoma, embora com menor risco global que a infecção sintomática (MA et al., 2023).

O diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 é fundamental para o prognóstico e acompanhamento da doença, bem como para estudos da epidemiologia molecular do vírus

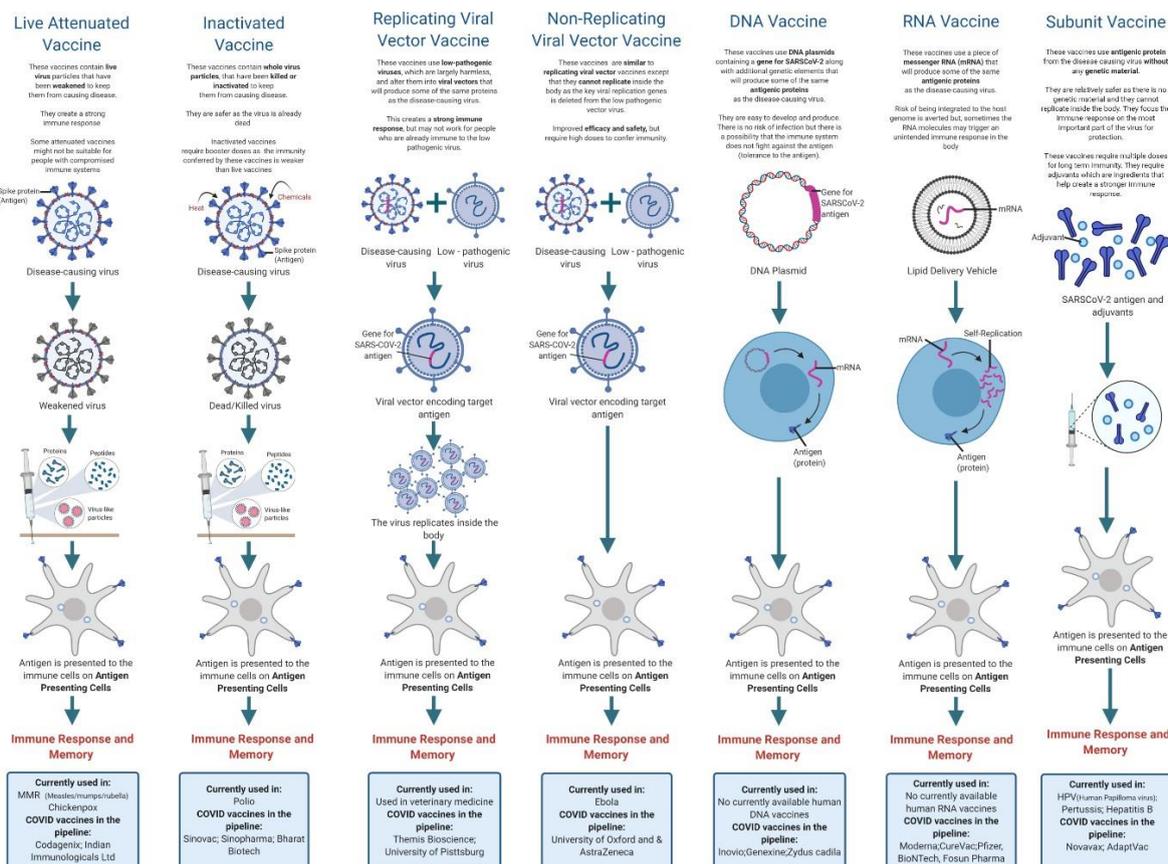
(TROUGAKOS et al., 2021). O padrão ouro para isolamento do agente infeccioso da COVID-19, por se tratar de vírus, é a cultura em tecido. Porém, a cultura viral não é prática na rotina diagnóstica laboratorial e leva pelo menos três dias para apresentar os efeitos citopáticos em linhagens celulares, como das células VeroE6 (QINFEN et al., 2004).

2.3 TECNOLOGIA DE VACINAS

Nos últimos três anos, foram desenvolvidas diversas categorias de imunizantes contra o SARS-CoV-2 nativo e suas variantes. Eles abrangem vacinas inativadas, vacinas de mRNA, vacinas de subunidades proteicas e vacinas atenuadas (Figura 3). As vacinas inativadas empregam uma variante desativada do vírus para incitar uma resposta imune (WANG, 2023). Essas vacinas consistem em antígenos virais específicos que provocam resposta imune adaptativa (KWOK et al., 2023). O vírus desativado não induz doenças em indivíduos vacinados, mas incita o sistema imunológico a reagir como se estivesse encontrando o patógeno real (SOOKAROMDEE; WIWANITKIT, 2022). Essa resposta imune ajuda a proteger o corpo contra infecções e dificulta ou regula a disseminação do vírus (YU et al., 2023).

A eficácia de vacinas de vírus desativados, como a CoronaVac, foi demonstrada na prevenção da hospitalização por COVID-19 e da insuficiência respiratória em pacientes com doenças respiratórias crônicas. Além disso, essas vacinas foram consideradas seguras e imunogênicas para indivíduos com distúrbios neuromusculares, incluindo aqueles que recebem corticosteroides em baixas doses (PREMIKHA et al., 2022).

Figura 3. Subtipos de imunizantes contra infecção por SARS-CoV-2.



Live Attenuated Vaccine - Vacina Viva Atenuada; Weakened virus - Vírus atenuado; Immune response and memory - Resposta imune e memória; Inactivated Vaccine - Vacina Inativada; Dead/Killed virus - Vírus morto/inativado; Immune response and memory - Resposta imune e memória; Replicating Viral Vector Vaccine - Vacina de Vektor Viral Replicante; Disease-causing virus - Vírus causador de doença; Low-pathogenic virus - Vírus de baixa patogenicidade; Immune response and memory - Resposta imune e memória; Non-Replicating Viral Vector Vaccine - Vacina de Vektor Viral Não Replicante; Disease-causing virus - Vírus causador de doença; Low-pathogenic virus - Vírus de baixa patogenicidade; Immune response and memory - Resposta imune e memória; DNA Vaccine - Vacina de DNA; DNA Plasmid - Plasmídeo de DNA; Immune response and memory - Resposta imune e memória; RNA Vaccine - Vacina de RNA; Lipid Delivery Vehicle - Veículo de entrega lipídico; Self Replication – Autoreplicação; Immune response and memory - Resposta imune e memória; Subunit Vaccine - Vacina de Subunidade; Antigen (protein) - Antígeno (proteína); Adjuvants – Adjuvantes; Immune response and memory - Resposta imune e memória. Existem vários tipos de vacinas disponíveis contra a COVID-19, cada uma com um mecanismo de ação diferente. A CoronaVac é uma vacina contra a COVID-19 que utiliza uma versão inativada do vírus para estimular uma resposta imunológica. Vários estudos de fase 3 foram realizados em países como Brasil, Indonésia e Turquia para determinar a eficácia da vacina. No estudo brasileiro, foram registrados 252 casos de COVID-19 entre cerca de 9200 trabalhadores da saúde, com 167 no grupo placebo e 85 no grupo da vacina. A eficácia relatada da vacina na prevenção de infecções leves e graves por COVID-19 foi de 50,4%. Em comparação, o estudo turco relatou que a vacina foi 83,5% eficaz na prevenção de infecções sintomáticas com base em 29 casos de COVID-19 entre 1.322 voluntários, enquanto os resultados do estudo da Indonésia encontraram que a vacina foi 65,3% eficaz na prevenção de infecções sintomáticas com base em 25 casos de COVID-19 entre 1.600 pessoas. Algumas razões para a menor eficácia da CoronaVac no estudo brasileiro podem incluir maior probabilidade de exposição ao vírus, já que os participantes eram trabalhadores da saúde, e tempo insuficiente para que os participantes atinjam a imunidade máxima, já que as doses foram administradas apenas com 2 semanas de intervalo. O estudo de fase 3 da SinoVac no Chile mostrou que a vacina foi 67% eficaz na prevenção de COVID-19 sintomático, 85% eficaz na prevenção de hospitalização, 89% eficaz na prevenção de internação e 80% eficaz na prevenção de morte. O estudo de fase 3 da SinoVac no Brasil mostrou que a vacina foi 50,7% eficaz na prevenção de COVID-19 sintomático, 83,7% eficaz em casos moderados que requerem hospitalização e 100% eficaz em casos graves que requerem hospitalização. Como qualquer vacina, a CoronaVac tem contraindicação em casos de anafilaxia a ela ou a um de seus componentes. Obtido de (NIKITHA RAMESH, [s.d.]).

As vacinas de mRNA, como a Pfizer/BioNTech e a Moderna, empregam um pequeno segmento do material genético do vírus para direcionar as células na produção de um segmento inofensivo do vírus, iniciando assim uma resposta imune (YAP et al., 2021; RAHMAN et al., 2023; ZHAO, 2023), como ilustrado pela Figura 4.

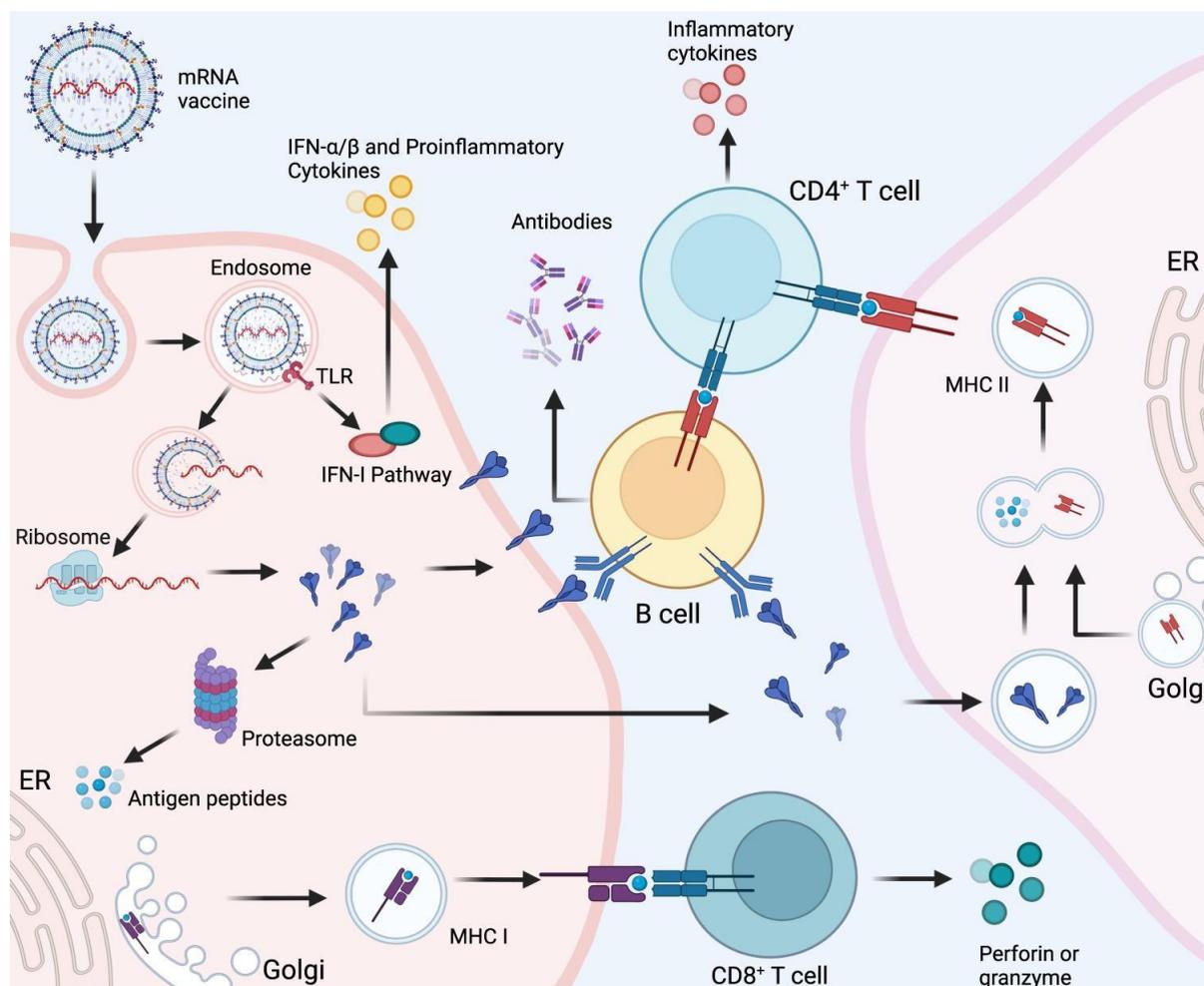
O mRNA entregue em uma vacina desta modalidade entra nas células por endocitose e, após ser liberado do endossomo, é traduzido em proteína pelos ribossomos. As proteínas traduzidas podem, então, ativar o sistema imunológico de duas maneiras: [1] as proteínas são degradadas pelo proteassoma em peptídeos subsequentemente apresentados como antígenos na superfície celular pelas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe I (MHC classe I), que se ligam ao receptor de células T (TCR) para ativar as células T CD8⁺ a eliminar células infectadas por meio da secreção de perforina e granzima; [2] as proteínas secretadas no ambiente extracelular são capturadas por células apresentadoras de antígeno (APCs) e degradadas em peptídeos posteriormente apresentados na superfície celular pelas moléculas do MHC classe II, para reconhecimento pelas células T CD4⁺, que podem ativar tanto as respostas imunológicas celulares por meio da secreção de citocinas quanto às respostas imunológicas humorais por meio da coativação das células B.

Adicionalmente, o RNA de fita simples e o RNA de fita dupla entregues em vacinas de mRNA se ligam ao receptor Toll-like (TLR) no endossomo para ativar as respostas imunes inatas antivirais por meio da produção de interferon tipo I (IFN-I), o que resulta na indução de diversos genes estimulados por IFN-1 envolvidos na imunidade inata antiviral, em um mecanismo conhecido como o efeito autoadjuvante de um mRNA sequenciado de forma específica (FANG et al., 2022).

As vacinas de mRNA têm mostrado resultados promissores em estudos *in vitro* (modelos animais) e *in vivo* (seres humanos), o que foi reforçado pelo forte controle do avanço pandêmico após o uso em larga escala dessa classe de imunizantes (LIN et al., 2023). Em camundongos, as vacinas de mRNA induzem rápida síntese de anticorpos, mesmo quando comparadas a outras modalidades vacinais (GEBRE et al., 2022). Estudos clínicos demonstraram efetividade similar na síntese de anticorpos, especialmente após o fornecimento da dose de reforço, que elevou em 114 vezes a chance de produção de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 (SILVA et al., 2023).

Além disso, observou-se que vacinas dessa classe são capazes de provocar uma resposta robusta de células T CD8⁺ e elevados níveis de imunoglobulinas G com forte especificidade para a proteína S (SALLEH; NORAZMI; DERIS, 2022). Finalmente, a própria resposta inata à injeção da vacina de mRNA parece ser importante para facilitar a apresentação de antígenos e a amplificar a efetividade das imunizações de reforço (KOWALCZYK et al., 2016).

Figura 4. Respostas imunológicas celulares e humorais induzidas pela vacina de mRNA.



mRNA vaccine - vacina de mRNA; IFN- α/β and Proinflammatory Cytokines - Citocinas IFN- α/β e Pró-inflamatórias; Endosome – Endossomo; TLR - TLR (Receptor do tipo Toll); IFN-I Pathway - Via IFN-I; Ribosome – Ribossomo; Proteasome – Proteassoma; Antigen peptides - Peptídeos de antígeno; ER - RE (Reticulo Endoplasmático); Golgi - Complexo de Golgi; MHC I - MHC I; MHC II - MHC II; CD4+ T cell - Célula T CD4+; CD8+ T cell - Célula T CD8+; Antibodies – Anticorpos; B cell - Célula B; Inflammatory cytokines - Citocinas inflamatórias; Perforin or granzyme - Perforina ou granzima. ER, retículo endoplasmático, MHC I, complexo de histocompatibilidade principal de classe I, TLR, receptor Toll-like, IFN-I, interferon tipo I. Obtido de (FANG et al., 2022).

As vacinas de subunidades proteicas, como Novavax e AstraZeneca, aproveitam porções inócuas do vírus (proteínas) para provocar uma resposta imune (LYU, 2022; CASTRODEZA-SANZ; SANZ-MUÑOZ; EIROS, 2023). A proteína S e seus segmentos são os principais antígenos usados para provocar imunidade humoral e celular. O objetivo dessas vacinas é provocar uma resposta imune robusta e conferir efeitos protetores contra o vírus. As vacinas de subunidade proteica foram utilizadas na produção anterior de vacinas, como a vacina recombinante contra influenza (RIV4) (HEIDARY et al., 2022). A composição e operação de proteínas críticas encontradas em coronavírus, incluindo SARS-CoV e MERS-CoV, foram extensamente investigadas com o propósito de construir vacinas de subunidades contra esses patógenos virulentos (LYU, 2022). Essas vacinas de subunidade são baseadas na proteína S de

comprimento total, no domínio de ligação ao receptor (RBD), nos fragmentos da proteína S não RBD e nas proteínas estruturais não-S. Essas vacinas de subunidade têm demonstrado imunogenicidade promissora e potencial para neutralizar os vírus (WANG et al., 2020). A eficácia e segurança das vacinas baseadas em subunidades proteicas, como PastocoVac e PastocoVac Plus, foram comprovadas por meio de ensaios clínicos, demonstrando uma resposta imune humoral elevada e neutralização substancial do SARS-CoV-2 (TAN et al., 2020).

As vacinas atenuadas empregam uma cepa enfraquecida do vírus para provocar uma resposta imune. Essas partículas enfraquecidas são produzidas através da alteração do genoma do SARS-CoV para diminuir sua capacidade de se reproduzir e induzir sintomas (LYU, 2022). Uma estratégia é modificar a sequência do gene que codifica a proteína E do SARS-CoV, impedindo-a de expressar uma proteína E funcional (ZEAL BALA SUNDAY et al., 2021). Essa alteração resulta em uma diminuição na maior quantidade de partículas virais do vírus enfraquecido em comparação com o vírus de ocorrência natural (ALMAZÁN et al., 2006). Outro mecanismo envolve a introdução de mudanças em proteínas específicas, como a proteína p59, que pode enfraquecer ainda mais o vírus e diminuir seu crescimento e patogenicidade (BEGUM et al., 2021). Essas vacinas enfraquecidas se esforçam para provocar uma resposta imune sem induzir doenças graves, fornecendo proteção contra COVID-19 (TANG et al., 2022).

Esses diversos tipos de vacinas possuem seus próprios méritos e mecanismos de ação, mas todos compartilham o objetivo comum de se proteger contra a COVID-19 e diminuir a transmissão do vírus.

2.4 EFICÁCIA, EFEITOS ADVERSOS E MORTALIDADE VACINAL

As vacinas contra a COVID-19, em geral, têm se mostrado seguras e eficazes no combate ao vírus (LI et al., 2022). No entanto, é importante reconhecer que, como qualquer outra vacina, elas têm o potencial de induzir certos efeitos colaterais. Esses efeitos colaterais, em sua maioria, são de natureza leve e geralmente se dissipam em um curto espaço de tempo, geralmente alguns dias. Exemplos desses efeitos colaterais leves incluem dor localizada, vermelhidão e inchaço no local da injeção, bem como sensação de fadiga, dores de cabeça, dores musculares, calafrios, febre e até náuseas (RIAD et al., 2021). Felizmente, casos de efeitos colaterais graves resultantes das vacinas contra a COVID-19 são bastante raros. Um desses efeitos colaterais graves relatados é a miocardite. Vale ressaltar que esse efeito colateral específico parece ser mais prevalente entre jovens do sexo masculino após o recebimento da segunda dose de uma vacina de mRNA, como Pfizer ou Moderna. No entanto, é crucial observar

que o risco de desenvolver miocardite como resultado da vacinação contra COVID-19 é significativamente menor quando comparado ao risco de contrair miocardite devido à própria infecção por COVID-19 (HEYMANS; COOPER, 2022).

Outro efeito colateral grave que foi documentado é a síndrome de Guillain-Barré, um distúrbio neurológico que se manifesta raramente. No entanto, é fundamental ressaltar que o risco de desenvolver a síndrome de Guillain-Barré como consequência do recebimento da vacina contra a COVID-19 é consideravelmente menor do que o risco associado à contração da COVID-19 (ABOLMAALI et al., 2022). Levando em consideração as informações acima mencionadas, é evidente que as vantagens de se vacinar contra a COVID-19 superam em muito os riscos potenciais. As vacinas contra a COVID-19 demonstraram um alto nível de eficácia em termos de prevenção de doenças graves, hospitalização e até morte decorrente do vírus. Portanto, é altamente recomendável priorizar a administração das vacinas contra a COVID-19, a fim de proteger a saúde pública e mitigar o impacto da pandemia.

2.4.1 Eficácia de imunizantes contra SARS-CoV-2

A eficácia das diferentes vacinas contra a COVID-19 depende, em grande parte, da classe de imunizante e das variantes em circulação. As vacinas Sinopharm, CoronaVac e Covaxin receberam aprovação emergencial do FDA/OMS e provaram ser benéficas na contenção da pandemia de COVID-19. A vacina Sinopharm, por exemplo, foi recomendada para uso durante a gravidez e para indivíduos de todas as faixas etárias. Por outro lado, as vacinas CoronaVac e Covaxin são recomendadas especificamente para indivíduos com 18 anos de idade ou mais. Em termos de dosagem, todas as três vacinas requerem administração intramuscular de 0,5 mL, com um intervalo recomendado de 3-4 semanas entre as doses. Essas vacinas podem ser armazenadas em um refrigerador a uma faixa de temperatura de +2 a +8 °C (MEO et al., 2023).

Shafir et al. (2022), ao investigarem fatores de resposta à imunização vacinal, observaram que a vacina Pfizer-BioNTech mostrou um alto nível de eficácia em ensaios clínicos e dados do mundo real. Esta vacina específica requer duas doses administradas por via intramuscular, com um intervalo de 3 semanas entre as doses. De forma similar, a vacina Moderna demonstrou eficácia de 94% e efeitos adversos modestos (similares aos observados com a vacina Pfizer-BioNTech) 2 meses após um regime de duas doses (BADEN et al., 2021). Além disso, o FDA emitiu emendas à Autorização de Uso de Emergência para a vacina mRNA-1273 (Moderna) para crianças de 6 meses a 5 anos. A dosagem recomendada para essa faixa etária consiste em duas doses, cada uma contendo 25 µg (0,25 mL), com intervalo de 4 semanas

entre as doses. Da mesma forma, a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) recebeu a referida autorização para uso em crianças de 6 meses a 4 anos. Para essa faixa etária, a dosagem recomendada consiste em três doses, cada uma contendo 3 µg (0,2 mL), com intervalos de 3 semanas entre as doses 1 e 2 e um mínimo de 8 semanas entre as doses 2 e 3 (FLEMING-DUTRA et al., 2022).

A eficácia das vacinas de mRNA contra COVID-19 na prevenção de doenças graves e morte é notavelmente alta, conforme evidenciado por vários estudos (GEBRE et al., 2022; GILBERT et al., 2022; REGEV-YOCHAY et al., 2022). Vale ressaltar que indivíduos com doenças reumáticas autoimunes (ARD) exibiram uma resposta imune um subótima, mas significativa, às vacinas de mRNA, indicando assim a eficácia de tais vacinas nessa população específica (BADEN et al., 2021). Após a administração de vacinas de mRNA, a ocorrência de reatogenicidade e efeitos adversos foi observada, embora com distinções notáveis entre as vacinas Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) e Moderna (Spikevax®) (INGLÉS TORRUELLA et al., 2023). Curiosamente, pacientes com câncer que receberam vacinas de mRNA apresentaram níveis elevados de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em comparação com aqueles que receberam vacinas sem mRNA, sugerindo fortemente a eficácia das vacinas de mRNA neste grupo de pacientes (RAHMAN et al., 2023). Além disso, o desenvolvimento de vacinas de mRNA termoestáveis em formato de adesivo de microagulha produziu resultados promissores em termos de estabilidade e de indução de uma resposta imune (VANDER STRAETEN et al., 2023).

As vacinas virais inativas também demonstraram potencial contra a COVID-19, conforme evidenciado por dados preliminares provenientes de ensaios de Fase 1 e 2, bem como por estudos com modelos animais, sugerindo que essas vacinas específicas têm a capacidade provocar resposta imune sem infligir reações adversas graves (DEVASENA, 2021). É importante observar que as vacinas de vírus inativados são classificadas como uma das categorias distintas de vacinas contra COVID-19, juntamente com vacinas de ácido nucléico, vacinas vetoriais, vacinas de proteína recombinante, partículas semelhantes a vírus (VLPs) e vacinas vivas atenuadas (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021). No entanto, a eficácia das vacinas de vírus inativados no combate aos efeitos prejudiciais da COVID-19 continua em avaliação e, em última análise, está sendo determinada pelos resultados derivados da implementação dos ensaios clínicos de Fase 3 (FERBEYRE; SANTIAGO VISPO, 2020; PALACIOS et al., 2021). Esses ensaios mencionados têm fornecido uma compreensão aprimorada sobre a proteção oferecida pelas vacinas de vírus inativos, além de esclarecer sua viabilidade como candidatos plausíveis para campanhas de imunização em grande escala (PREMIKHA et al., 2022).

As vacinas de subunidades proteicas demonstraram eficácia contra COVID-19. Dados sugerem que as vacinas baseadas em subunidades proteicas possuem a capacidade de induzir uma resposta imune humoral robusta, abrangendo a geração de anticorpos neutralizantes (RAMEZANI et al., 2023; REINIG et al., 2023; XU et al., 2023). Foi observado que essas vacinas aumentam as reações de anticorpos e células T CD4⁺, levando a uma maior imunogenicidade (GHOLAMI et al., 2023). O perfil da subclasse IgG das vacinas de subunidades proteicas é dominado por IgG₁ e IgG₃, significando uma resposta imune resiliente (BAYANI et al., 2023). Além disso, as vacinas de subunidades proteicas possuem a vantagem de segurança e meticoloso direcionamento imune, tornando-as um caminho seguro para implementação global.

2.4.2 Efeitos adversos e mortalidade vacinal de imunizantes

As vacinas contra a COVID-19 demonstraram eficácia e segurança em diversas populações. A maioria dos indivíduos com doenças reumáticas autoimunes (ARDs) foi capaz de gerar respostas imunes após a administração de duas doses da vacina COVID-19, embora medicamentos e comorbidades específicos possam levar a respostas abaixo do ideal (JOUDEH et al., 2023). Uma análise de dados do mundo real de um banco de dados de farmacovigilância da Tunísia revelou um perfil de segurança favorável para as vacinas COVID-19, com reações adversas leves sendo as mais prevalentes (CHAABANE et al., 2023). Entre os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) submetidos à quimioterapia adjuvante pós-operatória, a eficácia e a segurança das vacinas contra SARS-CoV-2 foram comparáveis às sem quimioterapia (NISHIKUBO et al., 2023). Uma revisão sistemática das vacinas COVID-19 aprovadas na Arábia Saudita demonstrou um perfil de segurança e eficácia positivas que ultrapassam o limite da OMS (ALHANDOD et al., 2023). Vacinas distintas exibiram vários graus de eficácia em diferentes subconjuntos populacionais e contra diferentes variantes, com as vacinas Pfizer e Moderna exibindo alta eficácia em grupos etários específicos (DELAM; MOGHADDAM; ZARE, 2022). No geral, as vacinas contra a COVID-19 possuem perfis aceitáveis de eficácia e segurança, embora sua eficácia possa variar em diferentes populações e contra diferentes variantes.

Em uma revisão sobre efeitos adversos associados à imunização contra COVID-19 identificou 11 estudos elegíveis, que relataram principalmente reações leves a moderadas, e que se resolveram em poucos dias. Os eventos adversos comuns incluíram dor no local da injeção, inchaço, febre, fadiga e dor de cabeça. O número total de eventos adversos observados no estudo foi de 175, com 84 ocorrendo no grupo que recebeu a vacina de teste e 91 no grupo

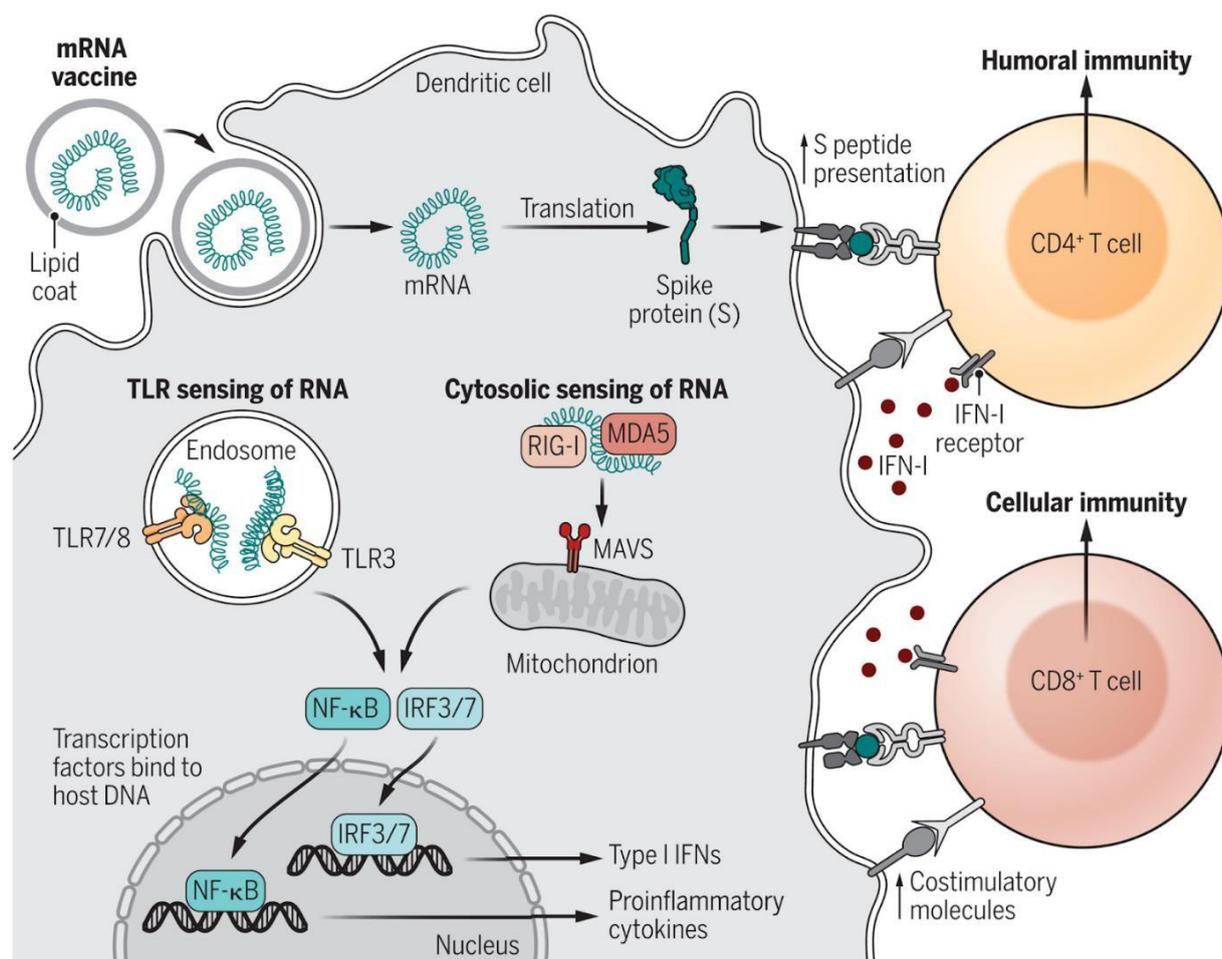
controle. No entanto, descobriu-se que apenas três desses eventos estavam diretamente associados à vacina de teste ou de controle. Esses casos incluíram a ocorrência de anemia hemolítica 10 dias após a administração da vacina de controle, um caso de mielite transversa 14 dias após uma dose de reforço da vacina experimental e o relato de febre superior a 40 °C, 14 dias após a vacinação. É importante observar que quatro mortes não relacionadas à COVID-19 foram registradas, sendo três no grupo controle e uma no grupo experimental da vacina. As causas de morte atribuídas a esses casos foram trauma contuso, pneumonia fúngica, homicídio e acidente de trânsito. Além disso, entre os participantes, dez foram internados no hospital devido à infecção por COVID-19 21 dias após receberem a primeira dose, e dois deles tiveram infecções graves, resultando em uma morte. Todos os dez desses casos eram do grupo controle (KAUR et al., 2021).

Entre 14 e 23 de dezembro de 2020, um total de 1.893.360 primeiras doses da vacina Pfizer-BioNTech foram administradas, resultando em 4.393 relatos de eventos adversos. Destes, 175 casos foram identificados como potenciais reações alérgicas graves, com uma taxa estimada de 11,1 casos por milhão de doses. A maioria dos casos ocorreu em mulheres com idade média de 40 anos, e a maioria dos pacientes foi tratada com epinefrina e, posteriormente, recebeu alta ou se recuperou. Nenhuma morte ocorreu como consequência desses eventos anafiláticos (CDCMMWR, 2021). Outro estudo usou dados da maior organização de saúde em Israel para avaliar a segurança da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), comparando indivíduos vacinados com indivíduos não vacinados para vários eventos adversos. Os resultados mostraram que a vacinação não estava associada a um risco elevado da maioria dos eventos adversos, mas havia um risco aumentado de miocardite (risco relativo = 3.24, 1-5 casos por 100.000 pessoas). No entanto, o risco de miocardite e outros eventos adversos graves foi substancialmente maior após a infecção por SARS-CoV-2 (BARDA et al., 2021).

Em geral, os efeitos adversos associados às vacinas de mRNA contra SARS-CoV-2 se apresentam como preocupantes, mas podem significar apenas a geração temporária de interferons do tipo I, uma resposta imune habitual desencadeada pela exposição a patógenos (Figura 5). Resumidamente, após a absorção celular, o mRNA sofre tradução, resultando na formação de proteínas S que são posteriormente exibidas na superfície celular em conjunto com os peptídeos ligados ao MHC. Esses complexos proteína-peptídeo então interagem com as células T CD4+ e CD8+. Além disso, a presença de RNA no citosol é detectada tanto pelo RIG-I quanto pelo MDA5, e pelos receptores TLR localizados nos endossomos. Esse reconhecimento desencadeia a ativação do Fator Regulador de Interferon 3/7 (IRF3/7) e do Fator Nuclear kB (NF-kB), que posteriormente se ligam ao DNA, iniciando a transcrição de genes específicos. Consequentemente, a produção de Interferon-I (IFN-I) e citocinas pró-

inflamatórias é induzida. Além disso, a proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS) desempenha um papel crucial nesse processo. Ao regular positivamente a expressão de moléculas coestimuladoras nas células dendríticas, estimular a produção de citocinas e afetar diretamente as células T, o IFN-I desempenha um papel fundamental na orientação e no aumento da resposta imune adaptativa das células T e B (SPRENT; KING, 2021).

Figura 5. Ativação de células dendríticas e indução de IFN-I por vacinas de mRNA.



*mRNA vaccine - Vacina de mRNA; Lipid coat - Capa lipídica; Dendritic cell - Célula dendrítica; Translation - Tradução; mRNA - mRNA; Spike protein (S) - Proteína Spike (S); S peptide presentation - Apresentação do peptídeo S; Humoral immunity - Imunidade humoral; CD4+ T cell - Célula T CD4+; IFN-I - IFN-I; IFN-I receptor - Receptor de IFN-I; Cellular immunity - Imunidade celular; CD8+ T cell - Célula T CD8+; Costimulatory molecules - Moléculas coestimuladoras; TLR sensing of RNA - Detecção de RNA por TLR; Endosome - Endossomo; TLR7/8 - TLR7/8; TLR3 - TLR3; NF-κB - NF-κB; Transcription factors bind to host DNA - Fatores de transcrição se ligam ao DNA do hospedeiro; Nucleus - Núcleo; IRF3/7 - IRF3/7; Type I IFNs - IFNs tipo I; Proinflammatory cytokines - Citocinas pró-inflamatórias; Cytosolic sensing of RNA - Detecção citosólica de RNA; RIG-I - RIG-I; MDA5 - MDA5; MAVS - MAVS; Mitochondrion - Mitocôndria. **IRF3/7**, Fator Regulador de Interferon 3/7; **NF-κB**, Fator Nuclear κB; **MAVS**, proteína de sinalização antiviral mitocondrial; **IFN-I**, Interferon-I; **TLR**, receptores Toll-Like; **MHC**, Complexo Principal de Histocompatibilidade. Obtido de (SPRENT; KING, 2021).*

Uma revisão de 41 estudos reportando efeitos adversos graves, incluindo anafilaxia, após a vacinação contra COVID-19, identificou um total de 43 mortes dentre 7942 indivíduos de 14 países distintos (PAUL et al., 2022). Outro estudo observou uma taxa de mortalidade, após a primeira dose, de 1,6 em 100.000 indivíduos vacinados com os imunizantes Pfizer e

Moderna (BONZANO et al., 2022). Reações anafiláticas graves ocorreram, em sua maioria, logo após (~30 minutos) a administração das vacinas (CSUTH et al., 2022). Casos de eventos tromboembólicos também foram observados após a vacinação contra COVID-19, com a trombose sinusal cerebral emergindo como a manifestação mais prevalente. A maioria dos eventos tromboembólicos foi relatada após a administração da vacina AstraZeneca, com mortalidade registrada em 29,9% dos casos relatados (MANI; OJHA, 2022). Apesar da documentação de vários casos fatais associados a eventos adversos graves induzidos pela vacinação, é altamente recomendável continuar com o processo de inoculação devido à superação dos riscos de eventos adversos graves raros pelos efeitos preventivos contra COVID-19 oferecidos pelas vacinas (JEON; JIN; LEE, 2022).

3. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho buscou investigar de maneira abrangente e rigorosa a interação complexa entre diversas variáveis relacionadas à pandemia de COVID-19, a fim de contribuir para uma compreensão mais profunda dos fatores que influenciam a disseminação do vírus e a gravidade da doença em indivíduos. Tal pesquisa se justifica em virtude da atualidade e relevância deste tema, que tem afetado amplamente a saúde pública global e demanda uma abordagem multidisciplinar para sua compreensão.

A avaliação das características sociodemográficas dos indivíduos, incluindo idade, gênero, etnia, nível de escolaridade e status socioeconômico, representa um ponto de partida fundamental para compreender as desigualdades na exposição ao vírus e nas consequências da infecção. Variáveis sociodemográficas, como idade, raça, educação, renda familiar e sexo, exercem uma influência nas percepções relacionadas à COVID-19, abrangendo conhecimento, níveis de estresse e comportamentos preventivos (MONDAL et al., 2021). O *status* do relacionamento e os arranjos de vida também desempenham um papel nos desfechos de saúde da pandemia, pois viuvez, ser solteiro, morar sozinho e ter baixa qualidade de relacionamento são identificados como fatores de risco para solidão e aumento dos níveis de cortisol. A pandemia exacerbou ainda mais as disparidades de saúde com base no *status* do relacionamento, com indivíduos que nunca foram casados experimentando o declínio mais pronunciado na saúde. No entanto, indivíduos solteiros e parceiros relatam experiências comparáveis de solidão, esperança e bem-estar durante a pandemia (HOPF et al., 2022; NKIRE et al., 2022; THOMEER, 2023).

O nível educacional e a suscetibilidade à hospitalização/mortalidade por COVID-19 também estão relacionados. Dados de Buja et al. (2020) demonstraram que indivíduos com menor grau de educação enfrentam uma probabilidade elevada de hospitalização por condições categorizadas como sensíveis ao atendimento ambulatorial. Em estudos avaliando comorbidades, porém, o nível educacional não foi identificado como um fator pertinente à severidade ou mortalidade por COVID-19 (DAHLIA et al., 2022). Uma metanálise (15.408 casos) dos fatores de risco para a mortalidade de pacientes hospitalizados com COVID-19 demonstrou que idade (60+), sexo (masculino), fumo, diabetes (DM), hipertensão (HAS), doença cardíaca (CVD), respiratória (DRES) e renal (DREN) são fortes influentes sobre o prognóstico da infecção (XIANG et al., 2021).

Raça e etnia refletem outro elemento de disparidade nos desfechos da pandemia. Um estudo retrospectivo recente demonstrou que pacientes brancos eram, em média, mais velhos que internos de outros grupos étnicos. Além disso, indivíduos negros apresentavam maior

chance de admissão à unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica e de suporte hemodinâmico (MIRAJKAR et al., 2023). Com relação à hospitalização, indivíduos pertencentes à categoria de baixa renda que se identificam como negros não hispânicos (NH) e aqueles que se identificam como adultos brancos NH com baixa renda exibiram maior ocorrência de hospitalização em comparação com adultos brancos NH de alta renda (WHITTINGTON et al., 2023). Dados similares foram identificados por diversos autores, com forte destaque às disparidades econômicas e à segregação racial nos espaços urbanos (CSUTH et al., 2022; SERRANO et al., 2022; ASH et al., 2023).

Em relação ao sexo, um estudo retrospectivo com 108.217 norte-americanos diagnosticados com COVID-19 identificou uma forte distinção entre as taxas de hospitalização (63% e 45,3%) e admissão à UTI (6,4% e 2,9%) entre homens e mulheres, respectivamente (KHARROUBI; EL HARAKEH, 2022). Outro estudo, com 968 pacientes, também identificou uma mortalidade maior entre homens do que entre mulheres hospitalizadas (19,1% contra 16,0%) (FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ et al., 2021). Existem evidências substanciais de que as diferenças entre sexos se devem a um perfil inflamatório mais intenso em pacientes masculinos, como indicado por (MARIK et al., 2021), que observou maiores níveis de proteína C-reativa (pCr) e ferritina na população masculina. Adicionalmente, uma análise clínica de 2.798 casos revelou maiores níveis de troponina, transaminases, linfocitopenia, trombocitopenia, ferritina e pCr em homens. A população masculina do estudo também exigiu maior pronação, corticosteróides e do imunossupressor tocilizumab (BIOLÈ et al., 2021).

A consideração, neste trabalho, do tipo e da taxa de vacinação se justifica devido ao papel fundamental das vacinas na prevenção da COVID-19. A eficácia e a proteção oferecida por diferentes tipos de vacinas foram reveladas pelo substancial efeito da cobertura vacinal na imunidade coletiva e no controle da pandemia. Dessa forma, a imunização contra o SARS-CoV-2, tal como os programas de imunização implantados no passado, mostrou-se indispensável para garantir a sobrevivência dos indivíduos e a segurança das comunidades (ORENSTEIN; AHMED, 2017). Corroborando esses resultados, Hilal et al. (2022) identificaram a ausência de imunização, além de idade avançada, DM, CVD, DREN e DRES aos três fatores determinantes para desfechos negativos da COVID-19 (hospitalização, UTI e morte). Além disso, identificar a taxa de vacinação em uma população permite o melhor delineamento de estratégias de promoção à saúde. Tanto a educação sobre imunidade coletiva através da vacinação, quanto apelos à empatia por indivíduos vulneráveis, são estratégias efetivas para promover a intenção de se imunizar entre os não vacinados (PFATTHEICHER; PETERSEN; BÖHM, 2022).

A investigação dos resultados do exame de COVID-19 é de suma importância, uma vez que fornece informações cruciais sobre a presença e a carga viral nos indivíduos, bem como a detecção de variantes do vírus que podem influenciar na transmissibilidade e na gravidade da doença. Por fim, a avaliação da sintomatologia da COVID-19 é relevante para compreender as diferentes manifestações clínicas da doença e sua gravidade, bem como para identificar sintomas atípicos que podem passar despercebidos. Sabe-se, por exemplo, que a enxaqueca é uma manifestação generalizada nos estágios de pico e pós-contaminação por COVID-19, independentemente da variante do SARS-CoV-2 (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2023). Sintomas respiratórios com duração maior que dois dias, por outro lado, pode sugerir elemento diagnóstico para pneumonia por COVID-19, se confirmada por tomografia computadorizada (KANT et al., 2020). Adicionalmente, uma metanálise sobre sintomas gastrointestinais durante a infecção por SARS-CoV-2 revelou que pacientes severos apresentam maior taxa de dores abdominais, e que manifestações intestinais sinalizam pior prognóstico da infecção por COVID-19 (MAO et al., 2020b).

Portanto, este trabalho busca contribuir para uma compreensão mais abrangente e integrada dos fatores que moldam a dinâmica da pandemia de COVID-19, com o objetivo de fornecer *insights* valiosos para políticas de saúde pública, estratégias de vacinação e medidas de controle da doença. A análise conjunta de características sociodemográficas, comorbidades, resultados do exame, tipo de vacinação, taxa de vacinação e sintomatologia permitirá uma abordagem holística e informada para enfrentar os desafios contínuos relacionados à pandemia.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar de forma abrangente e integrada os dados sociodemográficos, vacinais e de testes para COVID-19 obtidos nos centros de triagem do município de São Gonçalo, Rio de Janeiro, visando compreender as interações entre essas variáveis e seus impactos na disseminação da infecção por SARS-CoV-2, na gravidade da doença e na eficácia das estratégias de vacinação.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Avaliar as características sociodemográficas dos pacientes que procuraram os centros de triagem, incluindo idade, gênero, etnia, nível de escolaridade e *status* socioeconômico.
- II. Investigar a presença de comorbidades preexistentes nos pacientes e sua relação com a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e a gravidade dos sintomas da COVID-19.
- III. Analisar os resultados dos testes de COVID-19 realizados por meio da técnica de RT-LAMP, incluindo a detecção da presença do vírus, data do teste e comorbidades.
- IV. Estudar a sintomatologia apresentada pelos pacientes e identificar padrões de sintomas que possam auxiliar na triagem e diagnóstico precoce da COVID-19.
- V. Investigar o histórico de vacinação dos pacientes, incluindo o tipo de vacina recebida, o esquema de doses completas e o momento da vacinação em relação à infecção.
- VI. Avaliar a taxa de cobertura vacinal na população de São Gonçalo e sua relação com a incidência da COVID-19, a disseminação do vírus e a proteção individual e coletiva.
- VII. Realizar análises estatísticas e epidemiológicas para identificar correlações e associações entre as variáveis sociodemográficas, vacinais, de testes e de sintomatologia, visando contribuir para a compreensão ampla dos fatores que influenciam a dinâmica da pandemia na região estudada.
- VIII. Propor recomendações e *insights* para políticas de saúde pública, estratégias de vacinação e medidas de controle da COVID-19 com base nos resultados obtidos, visando a melhoria da resposta à pandemia em São Gonçalo e em áreas similares.

5. METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

O desenho experimental é caracterizado como observacional, transversal e analítico. A população de estudo compreende os pacientes que buscaram atendimento nos centros de triagem do município de São Gonçalo, localizado no estado do Rio de Janeiro, Brasil, no período entre 28/07/2021 e 02/12/2021. São Gonçalo é um município localizado no estado do Rio de Janeiro, Brasil. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a cidade tem uma área territorial de 248,160 km². Em termos demográficos, a população residente em São Gonçalo foi estimada em 896.744 pessoas em 2022, resultando em uma densidade demográfica de 3.613,57 habitantes por km². Quanto à educação, a taxa de escolarização para crianças de 6 a 14 anos foi de 96,7% em 2010. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de São Gonçalo foi de 0,739 em 2010, indicando um nível de desenvolvimento humano alto. Em termos econômicos, o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de São Gonçalo foi de R\$ 18.504,81 em 2021. A mortalidade infantil, um importante indicador de saúde, foi de 12,33 óbitos por mil nascidos vivos em 2020 (IBGE, 2024).

OS pacientes do estudo apresentavam sintomas clínicos sugestivos de infecção por SARS-CoV-2 e foram submetidos a testes de COVID-19 por meio da técnica de RT-LAMP⁵. Os centros de triagem de São Gonçalo serviram como locais de coleta de dados e amostras para análise laboratorial.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e na legislação brasileira aplicável. Foram tomadas medidas rigorosas para garantir a confidencialidade das informações coletadas dos pacientes, e todos os dados foram anonimizados antes da análise. O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (CEP/UNIGRANRIO) e recebeu aprovação sob o número de CAAE 32362220.1.0000.5283.ap

Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos e riscos da pesquisa e forneceram consentimento informado por escrito (Anexo XX) para participar do estudo. Importante destacar que não houve qualquer forma de coação ou pressão para a participação dos pacientes, e eles mantiveram o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento sem sofrer consequências adversas. Assim, a pesquisa foi conduzida de acordo com

⁵ *Reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification.*

os mais altos padrões éticos, assegurando a integridade e a dignidade dos participantes e pesquisadores.

5.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi conduzida de maneira sistemática nos centros de triagem localizados em São Gonçalo, Rio de Janeiro. Nesse processo, foram registradas informações abrangentes relacionadas às características sociodemográficas, comorbidades, sintomatologia da COVID-19, histórico de vacinação e resultados dos testes para COVID-19.

Primeiramente, a data de nascimento de cada paciente foi registrada para determinar a idade da amostra. A data da coleta da amostra para o teste de COVID-19 também foi devidamente anotada, permitindo análises temporais das informações coletadas. A etnia dos pacientes foi registrada para compreender a diversidade étnica na amostra, enquanto a presença de comorbidades como hipertensão, diabetes e obesidade foi minuciosamente documentada. Adicionalmente, qualquer outra comorbidade que os pacientes apresentavam foi registrada de forma separada. A data de início dos sintomas da COVID-19 foi cuidadosamente anotada para avaliar o curso da doença. Os sintomas específicos relatados pelos pacientes, incluindo coriza, febre, perda de olfato, perda de paladar, diarreia, cefaléia, dispnéia, mialgia e tosse, foram registrados com o intuito de analisar a sintomatologia da infecção.

O resultado do teste de COVID-19, realizado por meio da técnica de RT-LAMP, foi registrado como positivo ou negativo, fornecendo informações cruciais sobre a presença do vírus na amostra. Além disso, o número de doses da vacina contra COVID-19 recebidas por cada paciente, juntamente com o tipo de vacina administrada e a data de aplicação, foi documentado, permitindo uma análise detalhada do histórico de vacinação.

A coleta de dados foi realizada por profissionais de saúde devidamente treinados, estritamente aderindo aos protocolos de segurança e ética. Todos os participantes foram devidamente informados sobre o propósito da coleta de dados e forneceram consentimento informado antes de participar do estudo. A confidencialidade dos dados foi estritamente mantida, e todas as informações foram tratadas de forma anônima para garantir a privacidade e a integridade dos participantes da pesquisa.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os procedimentos de análise estatística do presente estudo foram realizados no ambiente de desenvolvimento RStudio (versão 2023.06.1 + 524), utilizando a linguagem R (versão 4.2.2). A análise dos dados foi dividida em duas etapas: análise univariada e análise bivariada.

5.3.1 Análise univariada

A primeira etapa foi a análise univariada da amostra, que teve como objetivo descrever o perfil dos participantes, identificar o número de não respostas e a presença de valores extremos. Dados apresentados nas tabelas 1 a 6 revelam o produto da análise de características sociodemográficas, comorbidades, resultados do exame de COVID-19 e outras variáveis. A análise univariada foi realizada por meio de frequências absolutas, relativas e médias.

5.3.2 Análise bivariada

Em um segundo momento, os dados do estudo foram processados por análise bivariada com o objetivo de verificar se há associação significativa entre pares de variáveis categóricas. Dessa forma, a tabela 4 apresenta a relação entre o perfil sociodemográfico e os resultados dos exames de COVID-19, enquanto as tabelas 5 e 6 revelam os resultados da análise de relação entre comorbidades, outras variáveis e o resultado do exame de COVID-19. Para avaliar a associação entre os pares de variáveis categóricas, foi aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2 de Pearson).

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Onde “ χ^2 ” é a estatística de teste qui-quadrado, “ O_{ij} ” representa a contagem de frequências observadas (i, j) e “ E_{ij} ” representa a contagem de frequências esperadas (i, j), calculadas sob a suposição de independência entre as variáveis. A metodologia utilizada neste estudo é consistente com a literatura existente sobre análise estatística de dados em saúde. (CLEOPHAS; ZWINDERMAN, 2012) destacam a importância da análise univariada e bivariada na análise de dados em saúde, bem como a aplicação do teste χ^2 de Pearson para verificar a associação entre variáveis categóricas.

Baseando-se nos resultados produzidos pelo cálculo do χ^2 , a medida da força de associação entre as variáveis de interesse do estudo foi analisada através da estimativa do valor V de Cramer.

$$V = \sqrt{\frac{\frac{\chi^2}{n}}{\min(r-1, c-1)}}$$

Onde V é a medida da força de associação entre as variáveis (V de Cramer), “ χ^2 ” é a estatística de teste qui-quadrado, n é o tamanho amostral, r é o número de linhas na tabela de contingência e c é o número de colunas na tabela de contingência. Para fins interpretativos, valores de V que produziram uma probabilidade p menor que 5% permitiram a rejeição da hipótese nula.

6. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos participantes do estudo, demonstrando o número de participantes em cada faixa etária, etnia e sexo. A idade foi dividida em faixas etárias, variando de 10 a 81 anos ou mais. A etnia foi categorizada em parda, caucasiana, negra, outras e desconhecida. A tabela mostra que a maioria dos participantes era parda (51%), seguida por caucasiana (38%) e negra (9,5%). A tabela também apresenta que a maioria dos participantes era do sexo feminino (61%). Comparando as faixas etárias, a maior proporção de participantes estava na faixa de 21 a 50 anos, com cerca de 60% dos participantes. A faixa etária de 61 a 80 anos representou cerca de 14% dos participantes, enquanto a faixa etária de 81 anos ou mais representou cerca de 1% dos participantes.

Tabela 1. Características sociodemográficas da coorte de participantes (pacientes) que foram atendidos nos centros de triagem de São Gonçalo (RJ), no período de 28/07/2021 e 02/12/2021.

Variáveis	N = 6,953 ¹
IDADE	
Até 10 anos	10 (0.1%)
11 a 20 anos	491 (7.1%)
21 a 30 anos	1,419 (20%)
31 a 40 anos	1,406 (20%)
41 a 50 anos	1,457 (21%)
51 a 60 anos	1,142 (16%)
61 a 70 anos	679 (9.8%)
71 a 80 anos	274 (3.9%)
81 anos ou mais	75 (1.1%)
ETNIA	
Parda	3,490 (51%)
Caucasiana	2,625 (38%)
Negra	652 (9.5%)
Outras	88 (1.3%)
Não informado	98
SEXO	
Feminino	4,263 (61%)
Masculino	2,690 (39%)

¹n (%)

A Tabela 2 apresenta informações sobre as comorbidades dos participantes do estudo. A tabela mostra o número de participantes que declararam ter hipertensão, diabetes e obesidade. A tabela também apresenta o número de participantes que não declararam ter essas comorbidades. A tabela mostra que a maioria dos participantes não declarou ter diabetes (95,1%), obesidade (99,6%) e hipertensão (81,8%). Comparando as comorbidades, a hipertensão foi a comorbidade mais comum entre os participantes que declararam ter alguma comorbidade (18,2%), seguida pelo diabetes (4,9%) e obesidade (0,4%).

Tabela 2. Comorbidades presentes na amostra de participantes (pacientes) que foram atendidos nos centros de triagem de São Gonçalo (RJ), no período de 28/07/2021 e 02/12/2021.

Variáveis	N = 6,953 ¹
HIPERTENSÃO	
Não	5,652 (82%)
Sim	1,253 (18%)
Não informado	48
DIABETES	
Não	6,560 (95%)
Sim	339 (4.9%)
Não informado	54
OBESIDADE	
Não	6,855 (100%)
Sim	31 (0.5%)
Não informado	67

¹n (%)

A Tabela 3 apresenta informações sobre outras variáveis além das comorbidades e características sociodemográficas dos participantes do estudo. A tabela mostra o número de participantes que apresentaram febre, coriza, perda do olfato, perda do paladar, diarreia, cefaléia, dispneia e mialgia. A tabela também apresenta informações sobre a vacinação dos participantes, incluindo o número de doses recebidas e o tipo de vacina. A tabela mostra que a maioria dos participantes não apresentou febre acima de 38,5°C (73,4%), coriza (65,6%), perda do olfato (86%) e perda do paladar (85,9%). A maioria dos participantes recebeu duas doses da vacina (62,5%), sendo a vacina Oxford-AstraZeneca a mais comum (45%). Comparando as variáveis, a cefaleia foi a que mais se destacou, com 49% dos participantes relatando ter o sintoma.

Tabela 3. Sintomas, imunização e distribuição geográfica na amostra de participantes (pacientes) que foram atendidos nos centros de triagem de São Gonçalo (RJ), no período de 28/07/2021 e 02/12/2021.

Variáveis	N = 6,953 ¹
FEBRE < 38.5 °C	
Não	5,057 (73%)
Sim	1,828 (27%)
Não informado	68
FEBRE ≥ 38.5 °C	
Não	5,893 (86%)
Sim	989 (14%)
Não informado	71
CORIZA	
Não	4,496 (65%)
Sim	2,382 (35%)
Não informado	75
PERDA DO OLFATO	
Não	5,908 (86%)

Variáveis	N = 6,953¹
Sim	956 (14%)
Não informado	89
PERDA DO PALADAR	
Não	5,912 (86%)
Sim	968 (14%)
Não informado	73
DIARRÉIA	
Não	6,354 (92%)
Sim	544 (7.9%)
Não informado	55
CEFALÉIA	
Não	3,483 (51%)
Sim	3,414 (49%)
Não informado	56
DISPNÉIA	
Não	6,052 (88%)
Sim	824 (12%)
Não informado	77
MIALGIA	
Não	4,556 (66%)
Sim	2,316 (34%)
Não informado	81
TOSSE	
Não	3,268 (48%)
Sim	3,580 (52%)
Não informado	105
RESULTADO	
Negativo	4,925 (72%)
Positivo	1,953 (28%)
Não informado	75
DOSE	
Não vacinado	53 (1.0%)
Primeira dose	1,578 (30%)
Segunda dose	3,298 (62%)
Terceira dose	206 (3.9%)
Dose única	142 (2.7%)
Não informado	1,676
VACINA	
Oxford - AstraZeneca	2,352 (45%)
Coronovac - Sinovac	1,163 (22%)
Pfizer - BNT162b2	1,532 (29%)
Janssen-Cilag	149 (2.9%)
Não informado	1,757
MUNICÍPIO	
São Gonçalo	6,851 (99%)
Demais municípios	102 (1.5%)
VACINADO	
Não	53 (1.0%)
Sim	5,224 (99%)
Não informado	1,676

¹n (%)

A Tabela 4 apresenta a relação entre o perfil sociodemográfico dos participantes e o resultado do exame de COVID-19. A tabela mostra o número de participantes em cada faixa

etária, etnia e sexo, bem como o número de participantes que testaram positivo e negativo para COVID-19. A tabela mostra que a maioria dos participantes testou negativo para COVID-19 (72%), enquanto 28% testaram positivo. A tabela também mostra que a idade não parece ser um fator significativo na probabilidade de testar positivo para COVID-19. Em relação à etnia, a tabela mostra que a proporção de participantes que testaram positivo foi semelhante entre as etnias parda, caucasiana e negra. No entanto, a proporção de participantes do sexo masculino que testaram positivo foi significativamente maior do que a proporção de participantes do sexo feminino (42,1% versus 57,9%, respectivamente).

Tabela 4. Relação entre o perfil sociodemográfico e o resultado do teste para COVID-19 de participantes (pacientes) que foram atendidos nos centros de triagem de São Gonçalo (RJ), no período de 28/07/2021 e 02/12/2021.

Variáveis	RESULTADO DO EXAME			Valor de p ²
	TOTAL, N = 6,878 ¹	NEGATIVO, N = 4,925 ¹	POSITIVO, N = 1,953 ¹	
IDADE				
Até 10 anos	10 (0.1%)	6 (0.1%)	4 (0.2%)	
11 a 20 anos	482 (7.0%)	337 (6.8%)	145 (7.4%)	
21 a 30 anos	1,399 (20.3%)	1,048 (21.3%)	351 (18.0%)	
31 a 40 anos	1,386 (20.2%)	1,039 (21.1%)	347 (17.8%)	
41 a 50 anos	1,441 (21.0%)	1,063 (21.6%)	378 (19.4%)	
51 a 60 anos	1,137 (16.5%)	796 (16.2%)	341 (17.5%)	
61 a 70 anos	676 (9.8%)	448 (9.1%)	228 (11.7%)	
71 a 80 anos	272 (4.0%)	139 (2.8%)	133 (6.8%)	
81 anos ou mais	75 (1.1%)	49 (1.0%)	26 (1.3%)	
ETNIA				0.246
Parda	3,446 (50.8%)	2,490 (51.2%)	956 (49.9%)	
Caucasiana	2,605 (38.4%)	1,836 (37.7%)	769 (40.1%)	
Negra	646 (9.5%)	478 (9.8%)	168 (8.8%)	
Outras	84 (1.2%)	61 (1.3%)	23 (1.2%)	
Não informado	97	60	37	
SEXO				<0.001
Feminino	4,226 (61.4%)	3,096 (62.9%)	1,130 (57.9%)	
Masculino	2,652 (38.6%)	1,829 (37.1%)	823 (42.1%)	

¹n (%)

²Teste χ^2 de Pearson

A Tabela 5 apresenta a relação entre as comorbidades e o resultado do exame de COVID-19. A tabela mostra o número de participantes que declararam ter hipertensão, diabetes e obesidade, bem como o número de participantes que testaram positivo e negativo para COVID-19 em cada grupo de comorbidade. A tabela mostra que a maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 não declarou ter nenhuma das três comorbidades (81,9%). Entre os participantes que declararam ter alguma comorbidade, a proporção de participantes que testaram positivo para COVID-19 foi semelhante entre aqueles que declararam ter hipertensão (18,1%), diabetes (4,9%) e obesidade (0,3%). Comparando as

comorbidades, a hipertensão foi a comorbidade mais comum entre os participantes que testaram positivo para COVID-19 e declararam ter alguma comorbidade.

Tabela 5. Comorbidades e o resultado do teste para COVID-19.

Variáveis	RESULTADO DO EXAME			Valor de p ²
	TOTAL, N = 6,878 ¹	NEGATIVO, N = 4,925 ¹	POSITIVO, N = 1,953 ¹	
HIPERTENSÃO				0.954
Não	5,623 (81.8%)	4,026 (81.8%)	1,597 (81.9%)	
Sim	1,250 (18.2%)	896 (18.2%)	354 (18.1%)	
Não informado	5	3	2	
DIABETES				0.877
Não	6,529 (95.1%)	4,674 (95.0%)	1,855 (95.1%)	
Sim	339 (4.9%)	244 (5.0%)	95 (4.9%)	
Não informado	10	7	3	
OBESIDADE				0.356
Não	6,825 (99.6%)	4,884 (99.5%)	1,941 (99.7%)	
Sim	29 (0.4%)	23 (0.5%)	6 (0.3%)	
Não informado	24	18	6	

¹n (%)

²Teste χ^2 de Pearson

A Tabela 6 apresenta a relação entre outras variáveis e o resultado do exame de COVID-19. A tabela mostra o número de participantes que apresentaram febre acima de 38,5°C, coriza, perda do olfato, perda do paladar, diarreia, cefaleia, dispneia, mialgia, tosse e vacinação, bem como o número de participantes que testaram positivo e negativo para COVID-19 em cada grupo de variável. A tabela mostra que a maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 apresentou febre acima de 38,5°C (34,9%), perda do olfato (29,3%) e perda do paladar (26,6%). A maioria dos participantes que testaram negativo para COVID-19 não apresentou esses sintomas. A tabela também mostra que a maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 recebeu duas doses da vacina (54,4%), enquanto a maioria dos participantes que testaram negativo para COVID-19 recebeu apenas uma dose (36,8%). Comparando as variáveis, a cefaleia foi o sintoma mais comum entre os participantes que testaram positivo para COVID-19 (49,6%).

Tabela 6. Demais variáveis e o resultado do exame de covid-19 de participantes (pacientes) que foram atendidos nos centros de triagem de São Gonçalo (RJ), no período de 28/07/2021 e 02/12/2021.

Variáveis	RESULTADO DO EXAME			Valor de p ²
	TOTAL, N = 6,878 ¹	NEGATIVO, N = 4,925 ¹	POSITIVO, N = 1,953 ¹	
FEBRE < 38.5 °C				<0.001
Não	5,034 (73.4%)	3,766 (76.7%)	1,268 (65.1%)	
Sim	1,824 (26.6%)	1,143 (23.3%)	681 (34.9%)	

Variáveis	RESULTADO DO EXAME			Valor de p ²
	TOTAL, N = 6,878 ¹	NEGATIVO, N = 4,925 ¹	POSITIVO, N = 1,953 ¹	
Não informado	20	16	4	
FEBRE ≥ 38.5 °C				0.030
Não	5,873 (85.7%)	4,229 (86.3%)	1,644 (84.2%)	
Sim	982 (14.3%)	674 (13.7%)	308 (15.8%)	
Não informado	23	22	1	
CORIZA				<0.001
Não	4,490 (65.6%)	3,081 (62.8%)	1,409 (72.5%)	
Sim	2,359 (34.4%)	1,824 (37.2%)	535 (27.5%)	
Não informado	29	20	9	
PERDA DO OLFATO				<0.001
Não	5,880 (86.0%)	4,506 (92.1%)	1,374 (70.7%)	
Sim	955 (14.0%)	385 (7.9%)	570 (29.3%)	
Não informado	43	34	9	
PERDA DO PALADAR				<0.001
Não	5,886 (85.9%)	4,460 (90.9%)	1,426 (73.4%)	
Sim	965 (14.1%)	447 (9.1%)	518 (26.6%)	
Não informado	27	18	9	
DIARRÉIA				0.419
Não	6,326 (92.1%)	4,522 (91.9%)	1,804 (92.5%)	
Sim	543 (7.9%)	397 (8.1%)	146 (7.5%)	
Não informado	9	6	3	
CEFALÉIA				<0.001
Não	3,464 (50.4%)	2,414 (49.1%)	1,050 (53.8%)	
Sim	3,404 (49.6%)	2,504 (50.9%)	900 (46.2%)	
Não informado	10	7	3	
DISPNÉIA				<0.001
Não	6,027 (88.0%)	4,259 (86.9%)	1,768 (90.9%)	
Sim	820 (12.0%)	642 (13.1%)	178 (9.1%)	
Não informado	31	24	7	
MIALGIA				<0.001
Não	4,532 (66.2%)	3,312 (67.7%)	1,220 (62.6%)	
Sim	2,311 (33.8%)	1,581 (32.3%)	730 (37.4%)	
Não informado	35	32	3	
TOSSE				0.348
Não	3,265 (47.9%)	2,358 (48.2%)	907 (47.0%)	
Sim	3,555 (52.1%)	2,531 (51.8%)	1,024 (53.0%)	
Não informado	58	36	22	
DOSE				<0.001
Não vacinado	53 (1.0%)	31 (0.8%)	22 (1.6%)	
Primeira dose	1,569 (29.9%)	1,057 (27.4%)	512 (36.8%)	
Segunda dose	3,280 (62.5%)	2,524 (65.4%)	756 (54.4%)	
Terceira dose	206 (3.9%)	144 (3.7%)	62 (4.5%)	
Dose única	141 (2.7%)	103 (2.7%)	38 (2.7%)	
Não informado	1,629	1,066	563	
VACINA				<0.001
Oxford - AstraZeneca	2,347 (45.4%)	1,750 (46.0%)	597 (43.7%)	
Coronovac - Sinovac	1,158 (22.4%)	788 (20.7%)	370 (27.1%)	
Pfizer - BNT162b2	1,515 (29.3%)	1,156 (30.4%)	359 (26.3%)	
Janssen-Cilag	148 (2.9%)	108 (2.8%)	40 (2.9%)	
Não informado	1,710	1,123	587	
MUNICÍPIO				0.054
São Gonçalo	6,777 (98.5%)	4,844 (98.4%)	1,933 (99.0%)	
Demais municípios	101 (1.5%)	81 (1.6%)	20 (1.0%)	
VACINADO				0.013

Variáveis	RESULTADO DO EXAME			Valor de p ²
	TOTAL, N =	NEGATIVO, N =	POSITIVO, N =	
	6,878 ¹	4,925 ¹	1,953 ¹	
Não	53 (1.0%)	31 (0.8%)	22 (1.6%)	
Sim	5,196 (99.0%)	3,828 (99.2%)	1,368 (98.4%)	
Não informado	1,629	1,066	563	

¹n (%)

²Teste χ^2 de Pearson

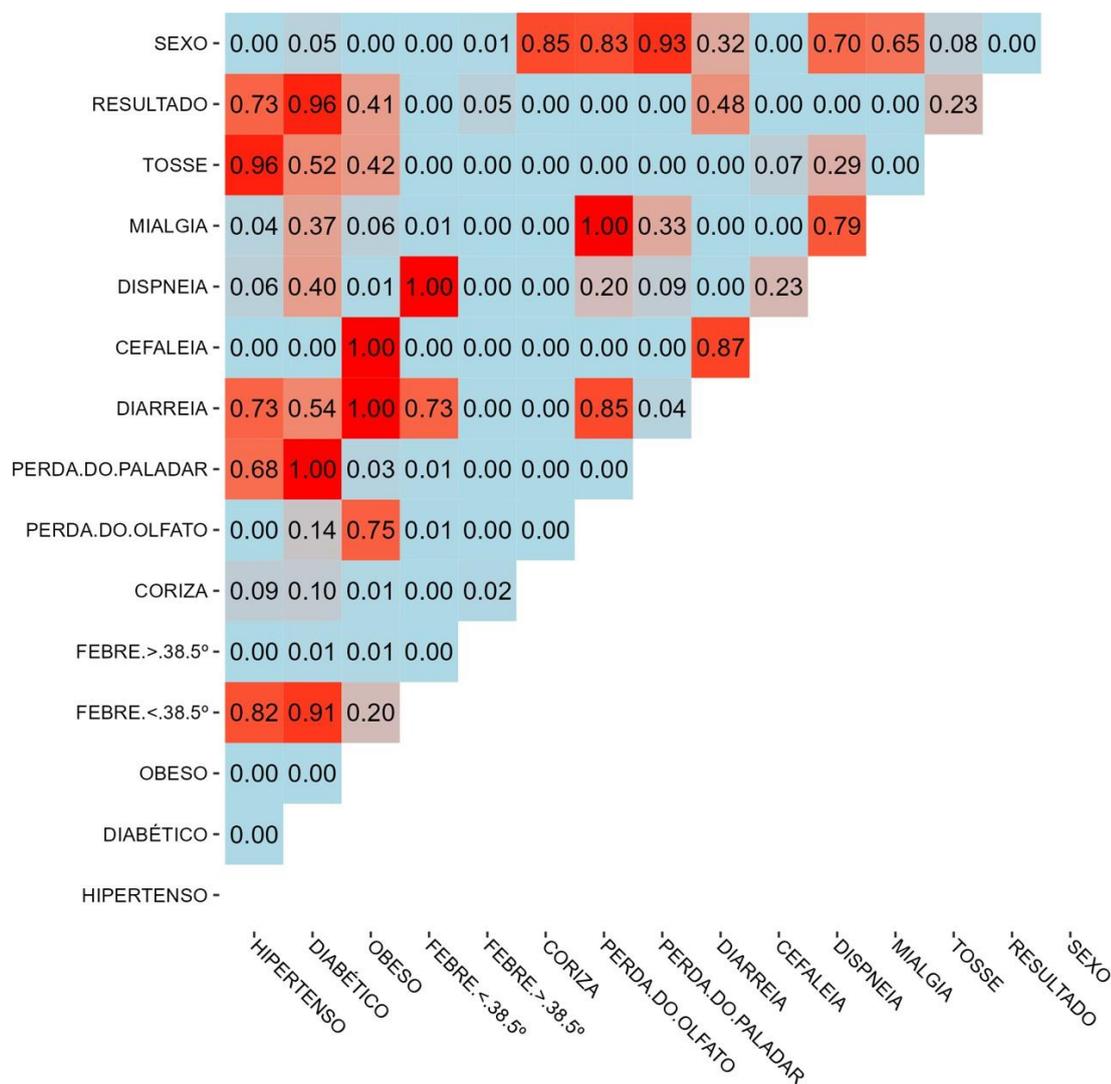
O teste do χ^2 de Pearson também foi aplicado para avaliar a independência das distribuições das variáveis de interesse do estudo. Como se observa na Figura 1, indivíduos que relataram febre acima de 38,5 °C tendem a se manifestar positivamente sobre todas as outras variáveis do estudo, o que não ocorreu para aqueles cuja febre relatada foi inferior a 38,5 °C. Também, nota-se que as variáveis hipertensão, diabetes e obesidade revelam baixa probabilidade de independência. Apesar disso, essas variáveis, tal como sintomas de tosse e diarreia, não foram associadas ao resultado positivo para COVID-19.

Em geral, os resultados indicam uma associação significativa entre o sexo masculino e várias condições e sintomas, incluindo hipertensão, diabetes, obesidade, febre (baixa e alta), cefaleia e teste positivo para COVID-19. Isso sugere que, na população estudada, os homens têm uma probabilidade maior de apresentar essas condições e sintomas do que seria esperado ao acaso.

Além disso, o teste positivo para COVID-19 mostrou uma associação significativa com vários sintomas, incluindo febre (baixa e alta), coriza, perda de olfato, perda de paladar, cefaleia, dispneia e mialgia. Isso indica que as pessoas que testaram positivo para COVID-19 têm uma probabilidade maior de apresentar esses sintomas.

Outras associações significativas incluem tosse com vários sintomas, mialgia com várias condições e sintomas, dispneia com várias condições e sintomas, cefaleia com várias condições e sintomas, diarreia com vários sintomas, perda do paladar com várias condições e sintomas, perda do olfato com várias condições e sintomas, coriza com obesidade e febre (baixa e alta), febre alta com várias condições, obesidade com hipertensão e diabetes, e diabetes com hipertensão.

Figura 1. Mapa de calor dos valores de p para o teste do χ^2 de Pearson entre as variáveis do estudo.



No caso da variável SEXO, o valor 1 foi atribuído ao sexo masculino.

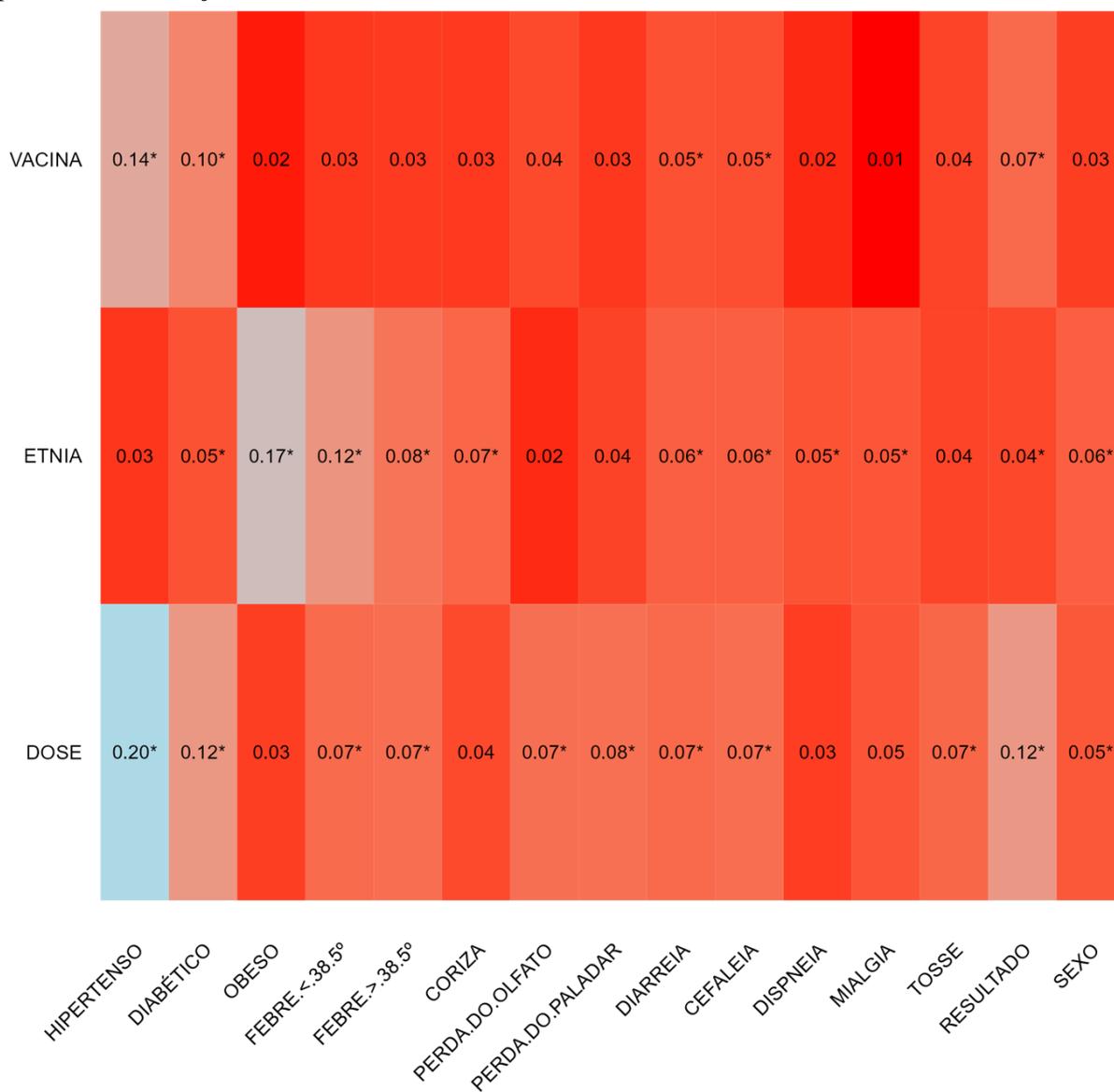
Além da análise da independência entre as variáveis do estudo, foi analisada a magnitude de associação entre as variáveis de interesse e os parâmetros etnia, vacinação e número de doses recebidas, coletados da mesma amostra. Como indicado na Figura 2, o tipo de vacina administrada apresenta uma correlação mais expressiva com hipertensão (V de Cramer = 0,14) e diabetes (V de Cramer = 0,10), enquanto as associações com diarreia, cefaleia e resultado positivo no teste de COVID-19 são mais sutis, todas com V de Cramer = 0,05.

Por outro lado, a etnia demonstra uma associação mais robusta com obesidade (V de Cramer = 0,17), febre baixa (V de Cramer = 0,12) e febre alta (V de Cramer = 0,08). As demais variáveis, incluindo diabetes, coriza, diarreia, cefaleia, dispneia, mialgia, resultado positivo no teste de COVID-19 e sexo masculino, apresentam associações mais modestas, com V de Cramer variando de 0,04 a 0,06.

Quanto ao número de doses do imunizante contra COVID-19, destaca-se a associação com hipertensão (V de Cramer = 0,20) e diabetes (V de Cramer = 0,12). As correlações com

febre baixa, febre alta, perda de olfato, perda de paladar, diarreia, cefaleia, tosse, resultado positivo no teste de COVID-19 e sexo masculino são menos intensas, com V de Cramer variando de 0,05 a 0,08.

Figura 2. Mapa de calor da magnitude de associação (V de Cramer) entre as variáveis do estudo e os parâmetros vacinação, etnia e dose vacinal.



* Valor V de Cramer com probabilidade calculada menor que 5% ($p < 0,05$).

7 DISCUSSÃO

7.1 Variáveis sociodemográficas

Como indicado na Tabela 4, 74,5% dos indivíduos positivos para COVID-19 tinham idade maior que 31 anos, com maior prevalência entre 41 e 50 anos (19,4%). A idade parece ser um fator chave para o estado e a progressão da infecção por COVID-19. Indivíduos com mais de 65 anos exibem uma carga viral notavelmente elevada, maiores níveis de marcadores pró-inflamatórios, mobilização e ativação insuficientes de monócitos, células dendríticas, células assassinas naturais e células T CD8⁺ (CHAM et al., 2021). Populações mais velhas têm capacidade reduzida de resistir à infecção por SARS-CoV-2 devido à inflamação, envelhecimento imunológico e alterações no receptor ACE2 e nas citocinas. Além disso, o estado mental relativamente frágil dos idosos pode afetar sua recuperação da COVID-19 (ZHANG et al., 2022).

Grupos minoritários raciais e étnicos foram desproporcionalmente afetados pela pandemia (BARNES, 2022). Na presente coorte, 59,9% dos indivíduos positivos para COVID-19 se identificam como não-brancos (pardos, negros e outros). Negros americanos, indivíduos hispânicos e negros não hispânicos tiveram maiores taxas de infecção em comparação com outros grupos raciais e étnicos (LUO et al., 2022; ROBERTSON et al., 2022). Fatores como status socioeconômico e acesso a cuidados de saúde também desempenham um papel nessas disparidades. Verificou-se que o status socioeconômico está associado às hospitalizações por COVID-19, com indivíduos do grupo socioeconômico inferior a médio tendo uma taxa mais alta de hospitalizações (FABERMAN; HARTLEY, 2020). Além disso, participantes não brancos enfrentam mais riscos de exposição e barreiras aos cuidados de saúde, levando a maiores chances de soroconversão e hospitalização (KIMANI et al., 2021). Essas descobertas destacam a necessidade de administração equitativa de recursos e intervenções direcionadas para lidar com a carga desproporcional da COVID-19 entre grupos minoritários raciais e étnicos.

Dados de dez países europeus indicam que mulheres em idade ativa têm maior probabilidade de serem diagnosticadas com COVID-19 do que homens, mas essa tendência se inverte após a aposentadoria. As maiores taxas de infecção entre as mulheres podem ser devidas à sua maior representação nas ocupações relacionadas à saúde e à assistência (SOBOTKA et al., 2020). No presente estudo, 57,9% dos indivíduos positivos para COVID-19 se identificaram como pertencentes ao sexo feminino. A correlação entre gênero e infecção por COVID-19 é intrincada e multifacetada. Pesquisas indicaram que existem disparidades de gênero na

vulnerabilidade, seriedade e consequências da COVID-19. Apesar das disparidades numéricas em testagem, homens são mais suscetíveis aos desfechos da infecção, apresentam uma maior taxa de hospitalização e mortalidade em comparação com as mulheres (ZOVI et al., 2023). Isso pode ser atribuído a vários fatores, incluindo variabilidade genética, distinções hormonais e características biológicas e comportamentais relacionadas ao gênero (MOSCUCCI et al., 2023).

Os homens, em virtude da geração aumentada de testosterona, exibem maior suscetibilidade do que mulheres. As mulheres, por outro lado, expressam o gene TLR7 (situado no cromossomo X), que as confere melhor capacidade de produzir proteínas antivirais e interferons nas células dendríticas, levando a um sistema imunológico mais resiliente e capaz de evitar infecções graves por SARS-CoV-2 (ZOVI et al., 2023). Além disso, as doenças cardiovasculares desempenham um papel significativo nos desfechos da COVID-19, com os homens sendo mais afetados do que as mulheres (CHATURVEDI et al., 2022).

Finalmente, a Figura 2 sugere associação entre etnia e diversas variáveis do estudo, como diabetes (V de Cramer = 0,05), obesidade (V de Cramer = 0,17) e febre (V de Cramer = 0,12 para febre baixa e 0,08 para febre alta). Essas associações são relativamente fracas a moderadas, sugerindo que a etnia pode desempenhar um papel nesses desfechos de saúde, mas outros fatores provavelmente também são importantes. Isso é consistente com a literatura indicando que fatores como estado geral de saúde, nível de educação e nacionalidade podem influenciar os desfechos de saúde.

7.2 Comorbidades

A hipertensão é um dos principais fatores de risco para desfechos adversos em pacientes com COVID-19; a doença está associada a um risco elevado de desenvolver a forma grave da doença e ao aumento da mortalidade. No trabalho de Oliveira et al. (2023), 74% dos pacientes hipertensos com sintomas moderados de COVID-19 vieram a óbito, revelando um risco relativo (RR) de 1,45 (IC⁶ 0,96-2,2) para a comorbidade. Guan et al. (2020b) identificaram uma razão de riscos (HR) de 1,58 (IC 1,07-2,32) para a presença de hipertensão. Além disso, a presença de qualquer uma comorbidade⁷ foi associada a um HR de 1,79 (IC 1,16-2,77). Outro trabalho recente identificou uma razão de chances (OR) 22% (1,22; IC 1,12-1,33) maior para o desenvolvimento de infecção severa em pacientes hipertensos. No estudo, tanto pacientes

⁶ Intervalos de 95%. Intervalos de confiança distintos são informados no texto, se for o caso.

⁷ Dentre fumo, diabetes, hipertensão, câncer, e doença pulmonar obstrutiva crônica.

hipertensos⁸ (>180 mm/Hg, OR 1,93; IC 1,06-3,51) quanto hipotensos (<120 mm/Hg, OR 1,40; IC 1,11-1,78) foram associados a maiores chances de COVID-19 severa (PAVEY et al., 2022).

Alguns estudos sugerem que pacientes com hipertensão podem ter um risco aumentado de contrair COVID-19. Por exemplo, um estudo com 140 pacientes internados com COVID-19 constatou que 30% tinham hipertensão (ZHANG et al., 2020). Outro estudo com 1099 pacientes confirmados com COVID-19 relatou que 23,7% tinham hipertensão (GUAN et al., 2020a). No entanto, esses estudos não estabelecem uma relação causal entre hipertensão e infecção por COVID-19.

Outros trabalhos, por outro lado, não encontraram uma associação significativa entre hipertensão e o risco de infecção por COVID-19. Um estudo retrospectivo de uma série de casos de um único centro, com 1178 pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China, não encontrou diferença na porcentagem de pacientes com hipertensão (30,7% do total de pacientes) entre aqueles com doença grave e não grave, ou entre sobreviventes e não sobreviventes. O estudo sugere que a hipertensão e o uso de inibidores de ACE podem não ser fatores de risco significativo para a infecção por COVID-19 (LI et al., 2020).

O diabetes está associado a um risco aumentado de sintomas graves, piores resultados e maiores taxas de mortalidade entre pacientes com COVID-19. Pacientes com diabetes têm um prognóstico ruim e são mais suscetíveis a infecções devido a complicações como neuropatia periférica e insuficiência vascular. A presença de diabetes mellitus agrava significativamente o processo infeccioso e quase duplica o risco de morte em pacientes com COVID-19 (KUMAR et al., 2020; DAHLIA et al., 2022; FADHIL OKAB; KHAZAAL YASSIR; MOHAMMED MAJED, 2023; ZAHRAA ALBASRY; ABEER ABDULHADI RASHID; SHAYMAA HASAN ABBAS, 2023). Além disso, hiperglicemia de início recente e diabetes de início recente foram relatados em pacientes com COVID-19 sem diabetes preexistente, sugerindo uma interação bidirecional entre COVID-19 e diabetes (DALLAVALASA et al., 2023; LIMA-MARTÍNEZ et al., 2021; WONG et al., 2023; ZHAO et al., 2023). No entanto, não está claro se as pessoas com diabetes têm uma tendência crescente à infecção por COVID-19. Em geral, embora as evidências sejam mistas em relação ao risco de infecção pela COVID-19, a diabetes está associada a piores resultados e aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19.

A obesidade está associada a um risco aumentado de resultados adversos em pacientes com COVID-19, incluindo gravidade e mortalidade (RIBEIRO; POLI; UEHARA, 2023). Vários estudos têm relacionado a obesidade a desfechos mais graves e morte por COVID-19. Por exemplo, um estudo francês observou que o risco de ventilação mecânica invasiva em

⁸ Pressão sistólica.

pacientes com infecção por COVID-19 admitidos na unidade de tratamento intensivo era mais de 7 vezes maior para aqueles com índice de massa corporal (IMC) >35 em comparação com IMC < 25 kg/m² (SATTAR; MCINNES; MCMURRAY, 2020). Outro estudo revelou que pacientes obesos tinham 3,40 vezes mais chances de desenvolver doença grave em comparação com pacientes com peso normal (CAI et al., 2020). A obesidade pode ser um fator de risco unificador para infecção grave por COVID-19, reduzindo a reserva cardiorrespiratória protetora e potencializando a disfunção imunológica que parece mediar, pelo menos em parte. A obesidade também está associada a um risco aumentado de hospitalização, infecções respiratórias, doenças das vias aéreas, fígado gorduroso, hipertensão, depressão, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer (AL-BAKA; ALDUJAILI, 2021). Finalmente, uma extensa revisão sistemática (171 estudos) avaliou a obesidade como um fator de risco para a severidade e mortalidade da infecção por COVID-19. No trabalho, identificou-se que pacientes com IMC > 40 Kg/m² apresentaram maior OR para uso de ventilação mecânica (2,17; IC 1,59-2,97) e mortalidade (1,67; IC 1,39-2,00), mas não para internação e uso de unidades de terapia intensiva (TADAYON NAJAFABADI et al., 2023).

No presente estudo, a hipertensão se apresentou como a mais frequente comorbidade (18,1% dos infectados), seguida por diabetes (4,9%) e obesidade (0,3%). As frequências de comorbidade, porém, não diferiram entre os pacientes negativos e positivos⁹. Adicionalmente, a análise do χ^2 de Pearson indicou que não há associação entre as comorbidades e o resultado dos testes de COVID-19 ($p > 0,35$).

7.3 Sintomatologia

Febre, a perda do olfato (anosmia) e do paladar (ageusia), tosse, fadiga, falta de ar, mialgia/artralgia, calafrios, náuseas/vômitos, congestão nasal, diarreia, dor abdominal, hemoptise e congestão conjuntival são sintomas comuns em pacientes afetados por COVID-19 (MAO et al., 2020a; TAHVILDARI et al., 2020). Sintomas gastrointestinais, como dor abdominal inespecífica, diarreia aquosa e íleo, também foram relatados em pacientes com COVID-19 (YILDIRIM et al., 2022). Pneumonia, SDRA¹⁰ e insuficiência respiratória são sintomas pulmonares comuns, enquanto arritmias e sintomas neurológicos são manifestações extra respiratórias já relatadas (SCHMEELK et al., 2022). Letargia, dificuldade de concentração e tosse foram relatados como os sintomas mais comuns de longo prazo da

⁹ 18,1% x 18,2%, 4,9% x 5,0% e 0,3% x 0,5%, respectivamente.

¹⁰ Síndrome do desconforto respiratório agudo.

COVID-19. Além disso, pertencer ao sexo feminino, presença de doença pulmonar crônica e hipertensão foram associados a sintomas prolongados um mês após a infecção por COVID-19 (SOLEHAN et al., 2022).

COVID-19 requer diagnóstico diferencial devido à variedade de sintomas inespecíficos da doença (ORLOVA; NIKIFOROV, 2022). O diagnóstico diferencial de COVID-19 inclui outras doenças respiratórias, como influenza, e patologias pulmonares preexistentes (PERRONE et al., 2021). Os sintomas da COVID-19, como tosse, febre, falta de ar e dor de cabeça, podem se sobrepor a outras infecções respiratórias e doenças semelhantes à gripe (ALEMI et al., 2022). A pneumonia por COVID-19 pode apresentar características radiológicas, como opacidades em vidro fosco, padrões malucos de pavimentação e consolidações, tornando o diagnóstico diferencial um desafio (MARGINEAN et al., 2022). Uma abordagem multidisciplinar e testes diagnósticos específicos, como a determinação do antígeno SARS-CoV-2, são cruciais para um diagnóstico diferencial preciso. No presente trabalho, os sintomas mais prevalentes em pacientes positivos foram febre alta (≥ 38.5 °C; 15,8%, $p = 0,03$), febre baixa (< 38.5 °C; 34,9%, $p < 0,001$) perda de olfato (29,3%, $p < 0,001$), perda de paladar (26,6%, $p < 0,001$) e mialgia (37,4%, $p < 0,001$).

Os resultados da Figura 1 revelam uma série de relações significativas entre diferentes variáveis, como sexo, condições de saúde e sintomas. A análise sugere uma correlação entre o sexo masculino e várias condições e sintomas, incluindo hipertensão, diabetes, obesidade, febre (baixa e alta), cefaleia e teste positivo para COVID-19. Isso está em consonância com estudos anteriores que indicam que os homens tendem a ter comportamentos preventivos de saúde menos frequentes e buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres, especialmente em populações marginalizadas (SILEO et al., 2023).

O teste positivo para COVID-19 parece estar ligado a vários sintomas, como febre (baixa e alta), coriza, perda de olfato, perda de paladar, cefaleia, dispneia e mialgia, o que é esperado e está bem documentado na literatura (HARA et al., 2023). A tosse, frequentemente associada a condições respiratórias, manifesta-se em conjunto a uma gama de sintomas como febre, tanto em sua forma leve quanto severa, coriza, alterações olfativas e gustativas, diarreia e mialgia. Estes sintomas são característicos de infecções virais, incluindo a COVID-19 (RASMUSSEN et al., 2023), onde a tosse atua como um mecanismo de defesa para limpar as vias aéreas, mas também pode ser um sinal de condições crônicas como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Mialgia, comumente observada em distúrbios virais e outras condições inflamatórias, apresenta-se frequentemente em pacientes com hipertensão e febre, podendo ser um indicativo de resposta sistêmica a infecções (MORGAN et al., 2023). A dispneia, um sintoma importante,

que pode indicar comprometimento respiratório, é notavelmente prevalente em indivíduos com obesidade, devido ao aumento da demanda respiratória e à inflamação sistêmica associada ao excesso de peso (ZHANG et al., 2023).

Cefaleia, um sintoma multifatorial, pode ser um indicativo de hipertensão ou diabetes, onde alterações vasculares e de glicemia desempenham um papel, e é um sintoma comum em infecções virais, como evidenciado pela sua associação com febre e sintomas respiratórios (IVASHCHENKO; DELVA, 2023). Diarreia, que pode refletir uma variedade de distúrbios gastrointestinais, também é relatada em infecções virais, especialmente em casos de COVID-19, onde o vírus pode afetar o trato gastrointestinal (SANDLE et al., 2023).

Alterações no paladar e olfato, sintomas distintivos da COVID-19 (TSUKAHARA; BRANN; DATTA, 2023), também são associados a condições metabólicas como a obesidade, onde a inflamação sistêmica pode afetar a função sensorial (SIENA; ANITA; SARA D, 2022). Coriza, um sintoma comum de infecções do trato respiratório superior, pode ser exacerbada pela obesidade e febre, que são estados pró-inflamatórios. A variante Ômicron, inclusive, pode causar um nariz escorrendo com mais frequência do que as variantes anteriores (FERRELI et al., 2020).

Febre alta, um marcador de resposta inflamatória sistêmica, pode ser um sinal de alerta em pacientes com hipertensão ou diabetes, onde o controle inadequado da condição subjacente pode predispor a complicações (XU et al., 2020). A obesidade, por sua vez, está intrinsecamente ligada à hipertensão e diabetes, servindo como um fator de risco para o desenvolvimento dessas condições crônicas.

7.4 Vacinação

Os resultados da Tabela 5 indicam uma associação significativa entre os tipos de vacinas contra a COVID-19 (Oxford-AstraZeneca, Coronavac-Sinovac, Pfizer-BNT162b2 e Janssen-Cilag) e os resultados dos testes de infecção. A associação é avaliada por uma tabela que relaciona os tipos de vacina com os resultados dos testes (positivo ou negativo) e pelo teste χ^2 de Pearson, com um valor de p inferior a 0,001.

O valor de $p < 0,001$ sugere uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de vacina e os resultados dos testes. De forma similar (Tabela 5), o número de doses (ou o uso da dose única) também se mostrou significativamente associado ($p < 0,001$) ao resultado negativo dos testes para COVID-19.

Os resultados da análise dos desfechos de testagem para COVID-19 indicam uma associação estatisticamente significativa entre a vacinação contra a COVID-19 e o resultado

dos testes. Essa associação foi avaliada por meio de uma tabela de contingência (Tabela 6) que compara o status de vacinação (vacinados ou não vacinados) com os resultados dos testes de COVID-19 (negativos ou positivos).

O teste χ^2 de Pearson produziu uma probabilidade p igual a 0,013. Na tabela de contingência, observa-se que a maioria dos participantes vacinados testou negativo para a COVID-19 (3828 casos), enquanto uma parcela menor de participantes vacinados testou positivo para o vírus (1368 casos). Os números de casos para os não vacinados são menores: 31 testaram negativo e 22 testaram positivo. O valor de p de 0,013 indica uma associação estatisticamente significativa entre a vacinação e os resultados dos testes de COVID-19. Isso sugere que a probabilidade de a associação observada ser resultado do acaso é baixa (*i.e.*, 1,3%). Esses resultados destacam que a vacinação está associada a uma redução significativa no risco de testar positivo para COVID-19. A maioria dos casos positivos ocorre em não vacinados, enquanto a maioria dos vacinados obtêm testes negativos.

Como indicado na Figura 2, a associação entre o tipo de vacina contra COVID-19 e hipertensão (V de Cramer = 0,14) é de força moderada. A associação entre o tipo de vacina e diabetes (V de Cramer = 0,10), por sua vez, é relativamente mais fraca. Essa correlação, porém, pode emergir em função da oferta de vacinas no período e território estudado.

Adicionalmente, o número de doses da vacina contra COVID-19 também se apresentou como um fator pertinente às variáveis do estudo. Hipertensão (V de Cramer = 0,20) e diabetes (V de Cramer = 0,12), em especial, apresentaram força moderada de associação ao número de doses recebidas. Isso sugere que a presença de condições pré-existentes, especialmente fatores de risco, pode influenciar a busca por imunização. Inclusive, evidências recentes indicam que, apesar de manifestarem receios, cerca de 90% pacientes portadores de doenças crônicas eventualmente buscam vacinação contra COVID-19 (ROCQUE et al., 2022). Também é importante ressaltar que diversos países e territórios promoveram políticas de vacinação prioritária para pacientes imunocomprometidos e portadores de fatores de risco.

Apesar das limitações da presente coorte, evidências independentes corroboram a relação entre o status de vacinação contra a COVID-19 e os resultados dos respectivos testes. Dados mostraram que uma proporção maior de indivíduos não vacinados testou positivo para COVID-19 em comparação com aqueles que receberam pelo menos uma dose da vacina (ANDREWS; C. MATHEW; MATHEW, 2023). Além disso, foram demonstrados risco reduzido de internações hospitalares, internações na UTI e necessidade de oxigênio (CHAHBI et al., 2023). A vacinação também desempenha um papel na redução da ocorrência da doença COVID-19 grave, especialmente entre indivíduos totalmente vacinados. Verificou-se que determinantes sociais como idade, renda, educação e histórico de migração influenciam o status

de vacinação contra a COVID-19, com maiores taxas de vacinação observadas entre indivíduos mais velhos, aqueles com maior escolaridade e níveis de renda e taxas mais baixas entre pessoas com histórico de migração (PURWANTI; RONOATMOJO, 2023). Um estudo clínico recente mostrou que a imunização com vacinas de mRNA também são eficazes na prevenção da infecção pelo vírus (POLACK et al., 2020). Esses resultados destacam a importância da vacinação na prevenção da infecção por COVID-19 e na redução da gravidade da doença.

~

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nas tabelas deste estudo fornecem uma visão abrangente das características sociodemográficas, comorbidades, sintomas e o resultado dos exames de COVID-19 entre os participantes da pesquisa. Esta análise destaca várias descobertas dignas de consideração e reflexão.

Em relação às características sociodemográficas, observou-se que a etnia parda era a mais prevalente entre os participantes, seguida por caucasiana e negra. A predominância de participantes do sexo feminino também foi evidente. Além disso, a faixa etária de 21 a 50 anos representou a maior proporção dos participantes, enquanto a faixa etária de 81 anos ou mais foi a menos representada.

Em relação às comorbidades, a maioria dos participantes não declarou ter hipertensão, diabetes ou obesidade. Entre aqueles que relataram ter comorbidades, a hipertensão foi a mais comum, seguida pelo diabetes e obesidade, nesta ordem. Esses resultados sugerem uma possível subnotificação de comorbidades entre os participantes, ou talvez um menor número de indivíduos com essas condições.

Os sintomas relatados pelos participantes variaram amplamente, com cefaleia destacando-se como o sintoma mais comum. A maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 relatou febre acima de 38,5°C, perda do olfato e perda do paladar. No entanto, é importante observar que a maioria dos participantes que testaram positivo para COVID-19 não apresentou esses sintomas, destacando a heterogeneidade da apresentação clínica do vírus.

A análise da relação entre o perfil sociodemográfico e as comorbidades com o resultado dos exames de COVID-19 revelou que a idade não pareceu ser um fator significativo na probabilidade de testar positivo. Entretanto, houve uma diferença significativa na proporção de testes positivos entre os sexos, com uma maior proporção de homens testando positivo em comparação com as mulheres.

Além disso, a análise da relação entre as comorbidades e o resultado do exame de COVID-19 indicou que a hipertensão estava mais frequentemente associada a testes positivos entre os participantes que relataram ter comorbidades. Por outro lado, a diabetes e a obesidade foram menos comuns entre os participantes que testaram positivo para o vírus.

Por fim, a relação entre outros sintomas e o resultado do exame de COVID-19 destacou a importância da febre, perda do olfato, perda do paladar e cefaléia como indicadores de infecção. Além disso, a vacinação pareceu ter um impacto na redução das taxas de testes positivos, com uma proporção significativamente maior de participantes não vacinados testando positivo.

Em resumo, as tabelas e análises apresentadas fornecem informações valiosas para entender as características sociodemográficas, comorbidades, sintomas e resultados dos testes de COVID-19 entre os participantes deste estudo. Essas descobertas podem ser úteis para orientar estratégias de prevenção, triagem e tratamento da doença, bem como para identificar grupos de maior risco. No entanto, é importante lembrar que os resultados deste estudo refletem uma amostra específica e podem não ser generalizáveis para outras populações. Portanto, são necessárias pesquisas adicionais para aprofundar nossa compreensão dos fatores associados à infecção por COVID-19 e suas implicações para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- ABOLMAALI, M. et al. Guillain-Barré syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review. **Immunologic Research**, v. 70, n. 6, p. 752–764, dez. 2022.
- ABREU, I. R. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on vaccination coverage in children in Brazil: A literature review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e213111436227, 24 out. 2022.
- AL-BAKA, H. A. A.; ALDUJAILI, H. H. Obesity and Covid-19 Severity. **Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology**, 12 maio 2021.
- ALEMI, F. et al. Differential diagnosis of COVID-19 and influenza. **PLOS Global Public Health**, v. 2, n. 7, p. e0000221, 21 jul. 2022.
- ALHANDOD, T. A. et al. A Systematic Review on the Safety and Efficacy of COVID-19 Vaccines Approved in Saudi Arabia. **Vaccines**, v. 11, n. 2, p. 281, 28 jan. 2023.
- ALI, A.; VIJAYAN, R. Dynamics of the ACE2–SARS-CoV-2/SARS-CoV spike protein interface reveal unique mechanisms. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 14214, 26 ago. 2020.
- ALMAZÁN, F. et al. Identification of Essential Genes as a Strategy to Select a Sars Candidate Vaccine Using a SARS-CoV Infectious cDNA. Em: PERLMAN, S.; HOLMES, K. V. (Eds.). **The Nidoviruses**. Advances in Experimental Medicine and Biology. Boston, MA: Springer US, 2006. v. 581p. 579–583.
- ALOÈ, T. et al. Prevalence of Long COVID Symptoms Related to SARS-CoV-2 Strains. **Life**, v. 13, n. 7, p. 1558, 13 jul. 2023.
- ALWINE, J. C. et al. A Critical Analysis of the Evidence for the SARS-CoV-2 Origin Hypotheses. **mBio**, v. 14, n. 2, p. e00583-23, 25 abr. 2023.
- ANDREWS, A.; MATHEW, A.; MATHEW, T. COVID-19 vaccination status and its effect on outcome and disease severity. **International Journal Of Community Medicine And Public Health**, v. 10, n. 2, p. 629–634, 12 jan. 2023.
- ASH, E. et al. Framing risk and responsibility: Newspaper coverage of COVID-19 racial disparities. **Newspaper Research Journal**, v. 44, n. 2, p. 174–189, jun. 2023.
- BADEN, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 403–416, 4 fev. 2021.
- BARDA, N. et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 12, p. 1078–1090, 16 set. 2021.
- BARNES, M. P. J. **Relationships Between COVID-19 Infection Rates, Healthcare Access, Socioeconomic Status, and Cultural Diversity**. Master of Science in Mathematics—Boise, ID: Boise State University, ago. 2022.

BARRAL-NETO, M. (ED.). SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. Em: FIOCRUZ/BAHIA et al. (Eds.). **Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**. 01. ed. [s.l.] EDUFBA, 2020.

BAYANI, F. et al. An overview of the vaccine platforms to combat COVID-19 with a focus on the subunit vaccines. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 178, p. 32–49, mar. 2023.

BEGUM, J. et al. Challenges and prospects of COVID-19 vaccine development based on the progress made in SARS and MERS vaccine development. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 68, n. 3, p. 1111–1124, maio 2021.

BIOLÈ, C. et al. Gender Differences in the Presentation and Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19. **Journal of Hospital Medicine**, v. 16, n. 6, p. 349–352, jun. 2021.

BOJADZIC, D.; ALCAZAR, O.; BUCHWALD, P. Methylene Blue Inhibits the SARS-CoV-2 Spike–ACE2 Protein-Protein Interaction—a Mechanism that can Contribute to its Antiviral Activity Against COVID-19. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 600372, 13 jan. 2021.

BONI, M. F. et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 11, p. 1408–1417, 28 jul. 2020.

BONZANO, L. et al. Incidence and Characteristics of Adverse Events after COVID-19 Vaccination in a Population-Based Programme. **Vaccines**, v. 10, n. 7, p. 1111, 12 jul. 2022.

BUJA, A. et al. Education level and hospitalization for ambulatory care sensitive conditions: an education approach is required. **European Journal of Public Health**, v. 30, n. 2, p. 207–212, 1 abr. 2020.

CAI, Q. et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1392–1398, 1 jul. 2020.

CARVALHO, T.; KRAMMER, F.; IWASAKI, A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 4, p. 245–256, abr. 2021.

CASTRODEZA-SANZ, J.; SANZ-MUÑOZ, I.; EIROS, J. M. Adjuvants for COVID-19 Vaccines. **Vaccines**, v. 11, n. 5, p. 902, 26 abr. 2023.

CDCMMWR. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, 2021.

CHAABANE, A. et al. COVID-19 vaccines safety: Spontaneous notification data. **Revue Française d'Allergologie**, v. 63, n. 3, p. 103512, abr. 2023.

CHAHBI, Z. et al. Evolution of COVID-19 According to Vaccination Status in a Moroccan Cohort. **SAS Journal of Medicine**, v. 9, n. 06, p. 646–649, 10 jun. 2023.

CHAM, L. B. et al. Effect of Age on Innate and Adaptive Immunity in Hospitalized COVID-19 Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 20, p. 4798, 19 out. 2021.

CHATURVEDI, R. et al. COVID-19 complications in males and females: recent developments. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 11, n. 9, p. 689–698, jun. 2022.

CHEN, J. et al. Structural Basis for Helicase-Polymerase Coupling in the SARS-CoV-2 Replication-Transcription Complex. **Cell**, v. 182, n. 6, p. 1560- 1573.e13, set. 2020.

CLEOPHAS, T. J.; ZWINDERMAN, A. H. **Statistics Applied to Clinical Studies**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012.

COOPER, D. N. (ED.). **Encyclopedia of the human genome**. London: Wiley, 2005.

CSUTH, À. et al. COVID-19 vaccines and anaphylaxis—evaluation with skin prick testing, basophil activation test and Immunoglobulin E. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 52, n. 6, p. 812–819, jun. 2022.

DAHLIA, D. et al. Death risk among COVID-19 patients with diabetes mellitus. **Journal of Public Health in Africa**, v. 13, n. s2, 7 dez. 2022.

DALLAVALASA, S. et al. COVID-19: Diabetes Perspective—Pathophysiology and Management. **Pathogens**, v. 12, n. 2, p. 184, 25 jan. 2023.

DELAM, H.; MOGHADDAM, S.; ZARE, R. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Different Variants and Doses: A Systematic Review. **Epidemiology and Health System Journal**, v. 9, n. 4, p. 184–195, 7 dez. 2022.

DEVASENA, T. Promising COVID-19 Vaccines. Em: DEVASENA, T. (Ed.). **Nanotechnology-COVID-19 Interface**. SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology. Singapore: Springer Singapore, 2021. p. 115–126.

DEY, S. K. et al. Global landscape of COVID-19 vaccination progress: insight from an exploratory data analysis. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 1, p. 2025009, 31 jan. 2022.

DOMINGUES, C. M. A. S. Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. e00344620, 2021.

DUMONT, R. et al. Persistent symptoms after SARS-CoV-2 infection in children: a cross-sectional population-based serological study. **BMJ Open**, v. 12, n. 11, p. e063504, nov. 2022.

FABERMAN, R. J.; HARTLEY, D. **The Relationship between Race, Type of Work, and Covid-19 Infection Rates**. [s.l.] Federal Reserve Bank of Chicago, 2020. Disponível em: <<https://www.chicagofed.org/~media/publications/working-papers/2020/wp2020-18-pdf.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2023.

FADHIL OKAB, H.; KHAZAAL YASSIR, H.; MOHAMMED MAJED, M. Estimation of Immunological and Physiological Parameters in Diabetic Patients with COVID-19. **Bionatura**, v. 8, n. 2, p. 1–4, 15 jun. 2023.

FANG, E. et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 94, 23 mar. 2022.

FERBEYRE, G.; SANTIAGO VISPO, N. The race for a coronavirus vaccine. **Bionatura**, v. 5, n. 4, p. 1290–1292, 15 nov. 2020.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. Headache as a COVID-19 onset symptom or Post-COVID symptom according to the SARS-CoV-2 Variant. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 23, n. 2, p. 179–186, 1 fev. 2023.

FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, N. F. et al. Sex Differences and Predictors of In-Hospital Mortality among Patients with COVID-19: Results from the ANCOHVID Multicentre Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 17, p. 9018, 26 ago. 2021.

FLEMING-DUTRA, K. E. et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months–5 Years — United States, June 2022. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, n. 26, p. 859–868, 1 jul. 2022.

GARCIA-BELTRAN, W. F. et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. **Cell**, v. 184, n. 9, p. 2372–2383.e9, abr. 2021.

GARRY, R. F. The evidence remains clear: SARS-CoV-2 emerged via the wildlife trade. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 47, p. e2214427119, 22 nov. 2022.

GAYOSO CANTERO, D. et al. Mild sensory symptoms during SARS-CoV-2 infection among healthcare professionals. **Neurología (English Edition)**, p. S2173580823000160, abr. 2023.

GEBRE, M. S. et al. mRNA vaccines induce rapid antibody responses in mice. **npj Vaccines**, v. 7, n. 1, p. 88, 1 ago. 2022.

GHOLAMI, S. et al. A mathematical model of protein subunits COVID-19 vaccines. **Mathematical Biosciences**, v. 358, p. 108970, abr. 2023.

GILBERT, P. B. et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. **Science**, v. 375, n. 6576, p. 43–50, 7 jan. 2022.

GRIFFIN, D. O. et al. The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials. **Aids Reviews**, v. 23, n. 1, p. 5803, 23 mar. 2021.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020a.

GUAN, W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, p. 2000547, maio 2020b.

GUNALE, B. et al. **A Phase 2/3 observer-blind, randomized, controlled study to determine the safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine in Indian children and adolescents aged 2 to 17 years.** [s.l.]

Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 4 jan. 2023. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.01.03.23284130>>. Acesso em: 9 set. 2023.

GUPTA, G. et al. Th1/Th2/Th17 Cytokine Profile among Different Stages of COVID-19 Infection. **National Academy Science Letters**, v. 45, n. 4, p. 363–369, ago. 2022.

HAAS, E. J. et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. **The Lancet**, v. 397, n. 10287, p. 1819–1829, maio 2021.

Haidar, M. et al. SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue damage. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 6, p. 1228, 2022.

HAIDER, S. A. et al. Spectrum of Biochemical Derangements in Patients with Covid-19 Infection. **Journal of Bahria University Medical and Dental College**, v. 13, n. 02, p. 125–129, 31 mar. 2023.

HAWKINGS, M. J. et al. **A systematic review of the prevalence of persistent gastrointestinal symptoms and incidence of new gastrointestinal illness after acute SARS-CoV-2 infection.** [s.l.] *Epidemiology*, 26 abr. 2023. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.04.26.23289142>>. Acesso em: 22 set. 2023.

HEATH, P. T. et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 13, p. 1172–1183, 23 set. 2021.

HEIDARY, M. et al. A Comprehensive Review of the Protein Subunit Vaccines Against COVID-19. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 927306, 14 jul. 2022.

HERNANDEZ AVILA, C. E. et al. Análisis de la mutación D614G encontrada en secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 en El Salvador. **Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud**, v. 4, n. 1, p. 72–77, 20 jan. 2021.

HEYMANS, S.; COOPER, L. T. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. **Nature Reviews Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 75–77, fev. 2022.

HILAL, W. et al. Use of AI to assess COVID-19 variant impacts on hospitalization, ICU, and death. **Frontiers in Artificial Intelligence**, v. 5, p. 927203, 30 nov. 2022.

HOLMES, E. C. et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. **Cell**, v. 184, n. 19, p. 4848–4856, set. 2021.

HOPF, D. et al. Loneliness and diurnal cortisol levels during COVID-19 lockdown: the roles of living situation, relationship status and relationship quality. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 15076, 5 set. 2022.

HU, B. et al. Bat origin of human coronaviruses. **Virology Journal**, v. 12, n. 1, p. 221, dez. 2015.

INGLÉS TORRUELLA, J. et al. Estudio de reactogenicidad en las vacunas mRNA frente a la COVID-19. **Archivos de Prevención de Riesgos Laborales**, v. 26, n. 2, p. 106–126, 15 abr. 2023.

IQBAL, R. et al. Association of biochemical markers with COVID-19 severity in Pakistan. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 73, n. 7, p. 1403–1407, 15 jun. 2023.

ISMAEL, M. K.; ALDABAGH, M. A. H.; RASUOL, L. M. Matrix Metalloproteinase-3 and Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 as Diagnostic Markers for COVID-19 Infection. **Iraqi Journal of Science**, p. 3679–3687, 30 set. 2022.

JANGRA, S. et al. Persistence and Prevalence of Clinical Symptoms in SARS-CoV-2 infected patients. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, p. 1428–1432, 31 mar. 2023.

JEON, M.; JIN, S.; LEE, J.-Y. Adverse events following vaccination against coronavirus disease 2019. **Kosin Medical Journal**, v. 37, n. 1, p. 18–26, 31 mar. 2022.

JOUDEH, A. I. et al. Efficacy and safety of mRNA and AstraZeneca COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review. **Vaccine**, v. 41, n. 26, p. 3801–3812, jun. 2023.

KANT, A. et al. The relationship between diagnostic value of chest computed tomography imaging and symptom duration in COVID infection. **Annals of Thoracic Medicine**, v. 15, n. 3, p. 151, 2020.

KATEDRA FIZJOLOGII ZWIERZĄT I CZŁOWIEKA, WYDZIAŁ BIOLOGII, UNIWERSYTET GDAŃSKI, GDAŃSK, POLSKA et al. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection. **Aktualności Neurologiczne**, v. 22, n. 2, p. 86–92, 7 dez. 2022.

KAUR, R. J. et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 36, n. 4, p. 427–439, out. 2021.

KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. D. S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473–479, 10 dez. 2020.

KHARROUBI, S.; EL HARAKEH, M. EPH134 Sex-Gender Differences in COVID-19 Diagnosis, Hospitalization and Mortality. **Value in Health**, v. 25, n. 7, p. S459, jul. 2022.

KIMANI, M. E. et al. Associations of Race/Ethnicity and Food Insecurity With COVID-19 Infection Rates Across US Counties. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 6, p. e2112852, 8 jun. 2021.

KOWALCZYK, A. et al. Self-adjuvanted mRNA vaccines induce local innate immune responses that lead to a potent and boostable adaptive immunity. **Vaccine**, v. 34, n. 33, p. 3882–3893, jul. 2016.

KUMAR, A. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 535–545, jul. 2020.

- KWOK, W. C. et al. Efficacy of mRNA and Inactivated Whole Virus Vaccines Against COVID-19 in Patients with Chronic Respiratory Diseases. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 18, p. 47–56, jan. 2023.
- LI, J. et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 825–830, 1 jul. 2020.
- LI, Z. et al. Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 965971, 13 set. 2022.
- LIMA, E. J. D. F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. D. Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. suppl 1, p. 13–19, fev. 2021.
- LIMA-MARTÍNEZ, M. M. et al. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 33, n. 3, p. 151–157, maio 2021.
- LIN, L. et al. Progress and challenges of mRNA vaccines. **Interdisciplinary Medicine**, v. 1, n. 1, p. e20220008, jan. 2023.
- LONGHITANO, L. et al. Proteasome Inhibitors as a Possible Therapy for SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, p. 3622, 20 maio 2020.
- LOU, Z.; RAO, Z. The Life of SARS-CoV-2 Inside Cells: Replication–Transcription Complex Assembly and Function. **Annual Review of Biochemistry**, v. 91, n. 1, p. 381–401, 21 jun. 2022.
- LUAN, B.; WANG, H.; HUYNH, T. **Molecular Mechanism of the N501Y Mutation for Enhanced Binding between SARS-CoV-2's Spike Protein and Human ACE2 Receptor**. [s.l.] Molecular Biology, 5 jan. 2021. Disponível em: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.04.425316>>. Acesso em: 18 set. 2023.
- LUO, J. et al. Race may modify the association between blood type and COVID-19 infection. **eJHaem**, v. 3, n. 3, p. 903–907, ago. 2022.
- LYU, X. **Comparison of different COVID-19 vaccines: messenger RNA, subunit, and attenuated vaccine**. (A. El-Hashash, Ed.) International Conference on Biomedical and Intelligent Systems (IC-BIS 2022). **Anais...** Em: INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOMEDICAL AND INTELLIGENT SYSTEMS (IC-BIS 2022). Chengdu, China: SPIE, 6 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/12458/2660795/Comparison-of-different-COVID-19-vaccines--messenger-RNA-subunit/10.1117/12.2660795.full>>. Acesso em: 24 set. 2023
- MA, Y. et al. Long-Term Consequences of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 1613, 16 jan. 2023.
- MALONE, B. et al. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 21–39, jan. 2022.

MANI, A.; OJHA, V. Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients. **Annals of Vascular Surgery**, v. 84, p. 12- 20.e1, ago. 2022.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683, 1 jun. 2020a.

MAO, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 7, p. 667–678, jul. 2020b.

MARGINEAN, C. M. et al. Challenges in the Differential Diagnosis of COVID-19 Pneumonia: A Pictorial Review. **Diagnostics**, v. 12, n. 11, p. 2823, 16 nov. 2022.

MARIK, P. E. et al. Gender-Based Disparities in Covid-19 Patient Outcomes. **Journal of Investigative Medicine**, v. 69, n. 4, p. 814–818, abr. 2021.

MASELLI, F. et al. Headache, Loss of Smell, and Visual Disturbances: Symptoms of SARS-CoV-2 Infection? A Case Report. **Physical Therapy**, v. 103, n. 4, p. pzd017, 4 abr. 2023.

MEO, S. A. et al. Comparison of Biological, Pharmacological Characteristics, Indications, Contraindications, Efficacy, and Adverse Effects of Inactivated Whole-Virus COVID-19 Vaccines Sinopharm, CoronaVac, and Covaxin: An Observational Study. **Vaccines**, v. 11, n. 4, p. 826, 11 abr. 2023.

MIRAJKAR, A. et al. Racial disparities in patients hospitalized for COVID-19. **Journal of the National Medical Association**, v. 115, n. 4, p. 436–440, ago. 2023.

MOHAMMED, S. K. et al. Cluster Analysis of Biochemical Markers as Predictor of COVID-19 Severity. **Baghdad Science Journal**, v. 19, n. 6(Suppl.), p. 1423, 5 dez. 2022.

MONDAL, P. et al. The Influence of Sociodemographic Heterogeneity on the Perceptions of COVID-19: A Countrywide Survey Study in the USA. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 17, p. 8922, 25 ago. 2021.

MOSCUCCI, F. et al. Impact of COVID-19 on the cardiovascular health of women: a review by the Italian Society of Cardiology Working Group on 'gender cardiovascular diseases'. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 24, n. Supplement 1, p. e15–e23, abr. 2023.

NISHIKUBO, M. et al. Comparable efficacy and safety of COVID-19 vaccines for patients receiving tegafur–uracil as postoperative adjuvant chemotherapy. **Surgery Today**, v. 53, n. 9, p. 1057–1063, set. 2023.

NKIRE, N. et al. COVID-19 pandemic: influence of relationship status on stress, anxiety, and depression in Canada. **Irish Journal of Psychological Medicine**, v. 39, n. 4, p. 351–362, dez. 2022.

OLIVEIRA, A. G. D.; SILVIERA, D. DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA COVID-19. COOPERAÇÃO OU COMPETIÇÃO INTERNACIONAL? **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 3, p. 175–178, 28 set. 2020.

OLIVEIRA, M. A. D. et al. HYPERTENSION AND RISK FACTOR TO MORTALITY IN CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19). **Journal of Hypertension**, v. 41, n. Suppl 3, p. e191, jun. 2023.

ORENSTEIN, W. A.; AHMED, R. Simply put: Vaccination saves lives. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 16, p. 4031–4033, 18 abr. 2017.

ORLOVA, N. V.; NIKIFOROV, V. V. An integrated approach to the differential diagnosis of COVID-19 syndromes and symptoms. **Epidemiology and Infectious Diseases**, v. 26, n. 2, p. 44–56, 25 maio 2022.

PALACIOS, R. et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. **SSRN Electronic Journal**, 2021.

PAUL, P. et al. Anaphylaxis and Related Events Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1335–1349, nov. 2022.

PAVEY, H. et al. Primary hypertension, anti-hypertensive medications and the risk of severe COVID-19 in UK Biobank. **PLOS ONE**, v. 17, n. 11, p. e0276781, 9 nov. 2022.

PERRONE, F. et al. Differential diagnosis of COVID-19 at the chest computed tomography scan: A review with special focus on cancer patients. **World Journal of Radiology**, v. 13, n. 8, p. 243–257, 28 ago. 2021.

PFATTHEICHER, S.; PETERSEN, M. B.; BÖHM, R. Information about herd immunity through vaccination and empathy promote COVID-19 vaccination intentions. **Health Psychology**, v. 41, n. 2, p. 85–93, fev. 2022.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 31 dez. 2020.

PREMIKHA, M. et al. Comparative Effectiveness of mRNA and Inactivated Whole-Virus Vaccines Against Coronavirus Disease 2019 Infection and Severe Disease in Singapore. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 8, p. 1442–1445, 12 out. 2022.

PURWANTI, E. D.; RONOATMOJO, S. Association Between COVID-19 Vaccination Status With Severity of Confirmed COVID-19 Patients Period of January-July 2022 in Indonesia. **Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat**, v. 14, n. 1, p. 13–26, 30 mar. 2023.

QINFEN, Z. et al. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. **Journal of Medical Virology**, v. 73, n. 3, p. 332–337, jul. 2004.

RAHMAN, MD. A. et al. A Comparative Study on Different Approaches of COVID-19 Vaccines. **European Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 4, p. 1–13, 6 jul. 2023.

RAMEZANI, A. et al. PastoCovac and PastoCovac Plus as protein subunit COVID-19 vaccines led to great humoral immune responses in BBIP-CorV immunized individuals. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 8065, 18 maio 2023.

- RASHAD MOSTAFA, N. et al. Value of biochemical markers in predicting outcome of COVID-19 infection in University Hospital, Alexandria, Egypt. **Healthcare in Low-resource Settings**, v. 11, n. s2, 8 jun. 2023.
- REGEV-YOCHAY, G. et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 14, p. 1377–1380, 7 abr. 2022.
- REINIG, S. et al. **Anti-SARS-CoV-2 IgG profile of protein subunit, adenovector and mRNA vaccines**. [s.l.] Allergy and Immunology, 20 jun. 2023. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.06.16.23291455>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- RIAD, A. et al. Prevalence of COVID-19 Vaccine Side Effects among Healthcare Workers in the Czech Republic. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 7, p. 1428, 1 abr. 2021.
- RIBEIRO, A. C.; POLI, P.; UEHARA, S. C. D. S. A. Increased risk of mortality from COVID-19 in people with obesity. **Rev Rene**, v. 24, p. e81453, 24 jan. 2023.
- ROBERTSON, M. et al. **Racial/ethnic disparities in exposure to COVID-19, susceptibility to COVID-19 and access to health care - findings from a U.S. national cohort**. [s.l.] Epidemiology, 12 jan. 2022. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.11.22269101>>. Acesso em: 25 out. 2023.
- SAKSENA, N.; BONAM, S. R.; MIRANDA-SAKSENA, M. Epigenetic Lens to Visualize the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Infection in COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 581726, 22 mar. 2021.
- SALLEH, M. Z.; NORAZMI, M. N.; DERIS, Z. Z. Immunogenicity mechanism of mRNA vaccines and their limitations in promoting adaptive protection against SARS-CoV-2. **PeerJ**, v. 10, p. e13083, 9 mar. 2022.
- SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 4–6, 7 jul. 2020.
- SCHMEELK, S. et al. Monitoring Symptoms of COVID-19: Review of Mobile Apps. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 10, n. 6, p. e36065, 1 jun. 2022.
- SERRANO, F. et al. Racial and Ethnic Disparities in Hospitalization and Clinical Outcomes Among Patients with COVID-19. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 23, n. 5, p. 601–612, 11 ago. 2022.
- SHAFRIR, A. et al. Advanced Liver Fibrosis Correlates With Impaired Efficacy of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Medical Employees. **Hepatology Communications**, v. 6, n. 6, p. 1278–1288, jun. 2022.
- SHARAF, S. et al. COVID-19: global pandemic with divergent waves: an exigent public health concern worldwide with special context to Indian scenario. **International Journal Of Community Medicine And Public Health**, v. 9, n. 3, p. 1547, 28 fev. 2022.

- SILVA, M. C. D. et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 in Brazilian pregnant women vaccinated with one or two doses of BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer/Wyeth™). **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 1054460, 4 jan. 2023.
- SINGH, D.; YI, S. V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 4, p. 537–547, abr. 2021.
- SLUITER-POST, J. G. C. et al. Long term sequelae after SARS-CoV-2 infection in children: a household study. **Virology Journal**, v. 20, n. 1, p. 137, 28 jun. 2023.
- SOBOTKA, T. et al. **Age, gender and COVID-19 infections**. [s.l.] Public and Global Health, 26 maio 2020. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.24.20111765>>. Acesso em: 25 out. 2023.
- SOLEHAN, H. M. et al. Post-COVID-19 Symptoms, an Online Survey in Malaysia. **IJUM Medical Journal Malaysia**, v. 21, n. 4, 1 out. 2022.
- SOOKAROMDEE, P.; WIWANITKIT, V. Inactivated COVID-19 vaccines, HBV and HIV: Correspondence. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 6, p. 2129931, 30 nov. 2022.
- SPRENT, J.; KING, C. COVID-19 vaccine side effects: The positives about feeling bad. **Science Immunology**, v. 6, n. 60, p. eabj9256, 15 jun. 2021.
- TADAYON NAJAFABADI, B. et al. Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 5, p. CD015201, 24 maio 2023.
- TAHVILDARI, A. et al. Clinical Features, Diagnosis, and Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 231, 15 maio 2020.
- TAN, H.-X. et al. **Prime-boost protein subunit vaccines against SARS-CoV-2 are highly immunogenic in mice and macaques**. [s.l.] Immunology, 2 set. 2020. Disponível em: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.01.278630>>. Acesso em: 24 set. 2023.
- TANG, P. C. H. et al. Can live-attenuated SARS-CoV-2 vaccine contribute to stopping the pandemic? **PLOS Pathogens**, v. 18, n. 9, p. e1010821, 21 set. 2022.
- TANG, X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 1012–1023, 1 jun. 2020.
- THOMEER, M. B. Relationship Status-Based Health Disparities during the COVID-19 Pandemic. **Social Currents**, v. 10, n. 1, p. 17–40, fev. 2023.
- TROUGAKOS, I. P. et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. **Journal of Biomedical Science**, v. 28, n. 1, p. 9, 12 jan. 2021.

- VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564–1567, 16 abr. 2020.
- VANDER STRAETEN, A. et al. A microneedle vaccine printer for thermostable COVID-19 mRNA vaccines. **Nature Biotechnology**, 24 abr. 2023.
- VAŽGĖLIENĖ, D.; KUBILIUS, R.; BILEVICIUTE-LJUNGAR, I. Do Comorbidities and Daily Medication before SARS-CoV-2 Infection Play a Role in Self-Reported Post-Infection Symptoms? **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 21, p. 6278, 25 out. 2022.
- V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155–170, mar. 2021.
- VOSKARIDES, K. SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution. **BMC Medical Genomics**, v. 15, n. 1, p. 62, dez. 2022.
- WANG, A. Advantages And Disadvantages of Different COVID-19 Vaccines. **Highlights in Science, Engineering and Technology**, v. 45, p. 319–324, 18 abr. 2023.
- WANG, N. et al. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 298, 28 fev. 2020.
- WHITTINGTON, B. J. et al. Disparities in COVID-19 Hospitalization at the Intersection of Race and Ethnicity and Income. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, 14 abr. 2023.
- WONG, N. A.; SAIER, M. H. The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1308, 28 jan. 2021.
- WONG, R. et al. Does COVID-19 Infection Increase the Risk of Diabetes? Current Evidence. **Current Diabetes Reports**, v. 23, n. 8, p. 207–216, ago. 2023.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) - SITUATION REPORT 1**. [s.l.] World Health Organization, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>>. Acesso em: 9 set. 2023.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Weekly Epidemiological Update**. [s.l.] World Health Organization, 16 mar. 2023. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366534/nCoV-weekly-sitrep16Mar23-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 9 set. 2023.
- WU, W. et al. The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein: its role in the viral life cycle, structure and functions, and use as a potential target in the development of vaccines and diagnostics. **Virology Journal**, v. 20, n. 1, p. 6, 10 jan. 2023.
- XIANG, G. et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 3, p. 2723–2735, mar. 2021.

XU, S. et al. Effect of adjuvanting RBD-dimer-based subunit COVID-19 vaccines with Sepivac SWE™. **Vaccine**, v. 41, n. 17, p. 2793–2803, abr. 2023.

YANG, Y. et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. **Virology Journal**, v. 17, n. 1, p. 117, dez. 2020.

YAP, C. et al. Comprehensive literature review on COVID-19 vaccines and role of SARS-CoV-2 variants in the pandemic. **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, v. 9, p. 251513552110597, jan. 2021.

YILDIRIM, A. C. et al. COVID-19 and related gastrointestinal symptoms: An observational study. **Marmara Medical Journal**, v. 35, n. 2, p. 244–248, 30 maio 2022.

YU, M. K. L. et al. Hesitancy, reactogenicity and immunogenicity of the mRNA and whole-virus inactivated Covid-19 vaccines in pediatric neuromuscular diseases. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 2206278, 2 jan. 2023.

ZAHRAA ALBASRY; ABEER ABDULHADI RASHID; SHAYMAA HASAN ABBAS. Severity of Symptoms and Mortality in Diabetic Patients with COVID- 19 Infection. Review. **Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 91–104, 1 mar. 2023.

ZEAL BALA SUNDAY et al. Development of SARS-COV-2 vaccines and their mechanisms of action: An approach to change the Africans perspectives on COVID-19 vaccines. **Novel Research in Microbiology Journal**, v. 5, n. 5, p. 1351–1370, 1 out. 2021.

ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730–1741, jul. 2020.

ZHANG, S. et al. Are Older People Really More Susceptible to SARS-CoV-2? **Aging and disease**, v. 13, n. 5, p. 1336, 2022.

ZHAO, B. Different Types of Vaccine and Their Properties-taking Inactivated and mRNA Vaccines as Examples. **Theoretical and Natural Science**, v. 3, n. 1, p. 377–385, 28 abr. 2023.

ZHAO, T. et al. When type II diabetes mellitus meets COVID -19—Identification of the shared gene signatures and biological mechanism between the two diseases. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 53, n. 5, p. e13955, maio 2023.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.

ZOVI, A. et al. Sex affects immune response capacity against COVID-19 infection. **Reviews in Medical Virology**, v. 33, n. 4, p. e2450, jul. 2023.