



UFC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR

CURSO DE BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

BARBARA NEPOMUCENO GUIMARÃES

**VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO DA COVID-19: ESTUDO SOBRE O PERfil
DOS PACIENTES PORTADORES DA LINHAGEM GAMA (P.1) NO ESTADO DO
CEARÁ, BRASIL.**

FORTALEZA

2022

BARBARA NEPOMUCENO GUIMARÃES

**VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO DA COVID-19: ESTUDO SOBRE O PERFIL
DOS PACIENTES PORTADORES DA LINHAGEM GAMA (P.1) NO ESTADO DO
CEARÁ, BRASIL.**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado
em Biotecnologia do Departamento
Bioquímica e Biologia Molecular da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biotecnologia.**

**Orientador Pedagógico: Prof. Dra.
Danielle Macêdo Gaspar**

**Orientador Técnico : Prof. Dr.
Fernando Braga Stehling Dias**

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G976v Guimarães, Barbara Nepomuceno.

Variantes de preocupação da COVID-19 : estudo sobre o perfil dos pacientes portadores da linhagem Gama (P.1) no estado do Ceará, Brasil. / Barbara Nepomuceno Guimarães. – 2022.
40 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2022.

Orientação: Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar.
Coorientação: Prof. Dr. Fernando Braga Stehling Dias.

1. Covid-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Variante P.1. 4. Variante Gama. 5. Ceará. I. Título.

CDD 661

BARBARA NEPOMUCENO GUIMARÃES

VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO DA COVID-19: ESTUDO SOBRE O PERfil DOS
PACIENTES PORTADORES DA LINHAGEM GAMA (P.1) NO ESTADO DO CEARÁ,
BRASIL.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biotecnologia do Departamento
Bioquímica e Biologia Molecular da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador Pedagógico: Prof. Dra.
Danielle Macêdo Gaspar
Orientador Técnico : Prof. Dr. Fernando
Braga Stehling Dias

Aprovada em: 12/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fernando Braga Stehling Dias
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz - CE)

Profa. Dra. Cristina Paiva da Silveira Carvalho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico este trabalho à minha mãe, que me ensinou, acima de tudo, o tipo de ser humano que quero ser.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Maria de Fátima Guimarães Chaves, que me incentivou em todos os momentos difíceis da minha vida e que compreendeu a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Ao meu namorado Ademar Filho por estar do meu lado a mais de 6 anos, me apoiando emocionalmente e ouvindo muitos choros de desespero durante toda a faculdade. Ao meu padrinho/tio Wilson que financiou todo o meu estudo e que me deu alicerce para que chegasse até aqui.

Ao meu orientador Dr. Fernando Braga Stehling Dias que me acolheu, me guiou e confiou nas minhas capacidades, além de ter tido muita paciência de ensinar e orientar todos os passos do trabalho e da iniciação científica. A toda a equipe do Laboratório de Biologia Molecular, Inovação e Diagnóstico (Biomind): Dr. Fernando Braga, Dr. Fábio Miyajima, Alice Guimarães, Guilherme Lobo, Arlene Almeida, Thais Costa, Thais Ferreira, Jamille Bezerra, Ticiane Cavalcante, Pedro Miguel, Cleber Furtado, Bruna Nepomuceno, Mayra França, Luzia Zeferino, Clara Nogueira, Claudia Stutz, Débora Almeida, Joaquim Cesar, Carlos Leonardo, Nicole Neves, Suzana Almeida, Dra. Veridiana Miyajima, pelo apoio durante todo o ano de 2022.

Aos meus amigos da faculdade, Guilherme Lobo, Arlene Almeida, Gabrielly Alice, Thiago Amorim, por toda a ajuda em provas e trabalhos e que permaneceram comigo nesses longos 5 anos, me ajudando, ensinando e mostrando as maravilhas dessa área do conhecimento que escolhi.

Aos meus amigos do colégio, Ana Júlia, Gabriel Sato, Caio Ribeiro, Camilla Torres, que me apoiaram ao longo desses mais de 10 anos de amizade.

Aos meus familiares que moram em Limoeiro, meu pai Neno Nepomuceno, meus irmãos Matteo Melo e Hércules Nepomuceno, Conceição Melo, Guilherme Nepomuceno e Marciana Chaves por todo apoio mesmo que a distância.

Às professoras participantes da minha banca examinadora Dra. Danielle Macedo Gaspar e Dra. Cristina Paiva da Silveira Carvalho, que são antigas orientadoras, pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

A todos os professores do Bacharelado em Biotecnologia da UFC por todos os ensinamentos adquiridos.

Ao CNPQ, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio que me permitiu continuar atuando na minha área de atuação. A UNADIG e ao HEMOCE pelo fornecimento de dados e amostras que compõem parte desse estudo.

Muito Obrigada!

RESUMO

Surgida no final de 2019 na cidade de Wuhan, China, a Covid-19, como também é chamada esta virose, disseminou-se de forma assustadora em todo o planeta. Assim como ocorre com outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 também sofre mutações. Dentre essas, algumas de grande preocupação, com destaque para uma linhagem brasileira chamada Gama ou P.1, identificada pela primeira vez em Manaus, Amazonas, em novembro de 2020. Acredita-se que esta linhagem foi bem mais transmissível do que as variantes que percorriam no momento do seu surgimento, o que pode ter contribuído para a explosão de novos casos e o aumento do número de óbitos na segunda onda da Covid-19 no Brasil. Essa variante contém um grupo único de mutações definidoras de linhagem, incluindo várias mutações de importância biológica conhecidas, como E484K, K417T e N501Y. Neste estudo, foram selecionadas amostras da variante Gama do estado do Ceará já identificadas por sequenciamento genômico e amostras de diagnóstico por RT-PCR com o intuito de identificar o perfil dos pacientes infectados com a variante Gama no estado do Ceará. Destarte, baseado nos resultados obtidos, a variante Gama foi detectada em cerca de 1/5 das amostras sequenciadas pela Rede de Vigilância Genômica da Fiocruz Ceará. A distribuição entre os sexos foi semelhante com pequena predominância no sexo feminino (53,4%) e a faixa etária adulta, que vai de 20 a 49 anos, correspondeu a mais da metade (54,04%) dos infectados. Em relação à raça, a maior frequência dos infectados com a variante Gama foi de pessoas que se autointitulam como pardos e a maior prevalência de infecção pela VOC Gama foi encontrada na região metropolitana de Fortaleza com mais de 40% das amostras coletadas no estado do Ceará. Além disso, foi possível identificar que esta variante esteve presente em 146 dos 180 municípios cearenses, demonstrando sua ampla disseminação no estado.

Palavras-Chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Variante P.1; Variante Gama; Ceará.

ABSTRACT

Emerging at the end of 2019 in Wuhan, China, Covid-19 as this virus is also called, spread frightfully across the planet. As with other RNA viruses, SARS-CoV-2 also mutates. Among these, some variants of concern were arisen, highlight a Brazilian lineage called Gama or P.1, first identified in Manaus, Amazonas, in November 2020. It is believed that this lineage was much more transmissible than the variants, which may have contributed to the high of new cases and the increase in the number of deaths in the second wave of Covid-19 in Brazil. This variant contains a group of lineage-defining mutations, including several known biologically important mutations such as E484K, K417T, and N501Y. In this study, samples of the Gamma variant from the state of Ceará already identified by genomic sequencing and diagnostic samples by RT-PCR were selected to identify the profile of patients infected with the Gamma variant in the state of Ceará. Thus, based on the results obtained, the Gamma variant was detected in about 1/5 of the samples sequenced by the Genomic Surveillance Network in Fiocruz Ceará. The distribution between genders was similar with a slight predominance of females (53.4%) and the adult age group, which ranges from 20 to 49 years, accounted for more than half (54.04%) of those infected. Concerning race, the highest frequency of those infected with the Gamma variant was people who called themselves brown and the highest prevalence of Gamma VOC infection was found in the metropolitan region of Fortaleza with more than 40% of the samples collected in the state of Ceará. In addition, it was possible to identify that this variant was present in 146 of the 180 municipalities in Ceará, demonstrating its wide dissemination in the state.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; Variant P.1; Gamma variant; Ceará.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema representando dois processos da evolução viral	13
Figura 2	Figura representando a proteína Spike com as suas três principais mutações definidoras de linhagem destacadas.....	16
Figura 3	Teste Qui-Quadrado analisando a proporção de homens e de mulheres em relação ao resultado do diagnóstico, sendo detectável ou não detectável.....	24
Figura 4	Teste Qui-Quadrado analisando a proporção da raça em relação ao resultado do diagnóstico, sendo detectável ou não detectável.....	30
Figura 5	Desenho cartográfico do estado do Ceará evidenciando as sete mesorregiões.....	31
Figura 6	Distribuição dos infectados com a variante Gama no Estado do Ceará.....	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Dados da Rede de Vigilância Genômica da Fiocruz demonstrando a frequência das variantes de preocupação no Brasil obtidos a partir do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2.....	15
Gráfico 2	Gráfico com a distribuição dos óbitos por Covid-19 no estado do Ceará.....	17
Gráfico 3	Frequência da variante Gama detectada por meio do sequenciamento Genômico do SARS-CoV-2 por sexo no Estado do Ceará.....	23
Gráfico 4	Distribuição e frequência da variante Gama do SARS-CoV-2 confirmada por sequenciamento genômico, por faixa etária no estado do Ceará	24
Gráfico 5	Gráfico de box plot com a distribuição das idades dos detectáveis e dos não detectáveis.....	27
Gráfico 6	Frequência da raça dos infectados com a variante Gama no Estado do Ceará.....	29
Gráfico 7	Frequência dos pacientes cujo resultado do sequenciamento genômico revelou estarem infectados com a variante Gama de acordo com a mesorregião cearense de residência.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição da variante Gama encontrada no sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 em pacientes do Estado do Ceará distribuídos de acordo com o sexo	22
Tabela 2	Tabela 2: Dados do diagnóstico do HEMOCE usados para as análises estatísticas separados por sexo.....	24
Tabela 3	Distribuição e frequência da variante Gama da Covid-19 após confirmação por sequenciamento genômico por faixa etária em pacientes do Estado do Ceará	25
Tabela 4	Tabela com os dados relacionados a idade do diagnóstico do HEMOCE.....	27
Tabela 5	Distribuição e frequência da raça dos infectados com a variante Gama no Estado do Ceará.....	28
Tabela 6	Tabela com os dados do diagnóstico do HEMOCE usados para os testes estatísticos.....	29
Tabela 7	Distribuição e frequência das amostras de COVID-19 sequenciadas que demonstraram resultado para a variante Gama distribuídas por mesorregiões do estado cearense.....	32
Tabela 8	Distribuição dos pacientes infectados com a variante Gama por município de residência	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus infection disease 2019</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPECE	Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará
HEMOCE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HLV	Hospital Leonardo da Vinci
HSJ	Hospital São José
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
RT-PCR	<i>Reverse-Transcriptase PCR</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavírus 2</i>
UNADIG	Unidade de Apoio ao Diagnóstico da COVID-19
VOC	Variante de Preocupação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivo Geral.....	19
2.2	Objetivo Específico.....	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1	Origem das Amostras.....	20
3.2	Diagnóstico da Covid-19.....	20
3.3	Seleção das Amostras	20
3.4	Sequenciamento genômico do SARS-COV-2.....	20
3.5	Organização de Dados.....	21
3.6	Determinação do grupo de pacientes P.1 do Ceará.....	21
3.7	Análise Estatística.....	21
4	RESULTADOS	22
4.1	Análise do sexo dos pacientes.....	22
4.2	Análise da Idade.....	25
4.3	Análise da Raça.....	28
4.4	Análise da Mesorregião.....	31
4.5	Distribuição da variante Gama por município cearense.....	33
5	CONCLUSÃO	37
6	REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu um alerta a respeito de uma epidemia de casos com pneumonia na cidade de Wuhan, na China. No mês de janeiro de 2020, identificou-se o vírus causador da doença, um tipo de coronavírus capaz de causar uma Síndrome Respiratória Aguda Grave, o qual foi denominado como SARS-CoV-2 ou Coronavírus-2. Com a descoberta do vírus, pôde-se saber que esse agente é composto por uma fita simples de RNA, muito semelhante ao SARS-CoV que ocorreu em 2002 na China. (DOREMALEN, 2020). Devido ao material genômico do vírus ser de RNA, a velocidade de geração de novas cópias do vírus na célula infectada é bem maior em relação a de um vírus de DNA.

A propagação da doença ocorreu de forma alarmante, disseminando-se rapidamente por diversos países, o que levou a OMS a decretar pandemia no dia 11 de março de 2020 (OPAS, 2020). Essa rápida propagação da doença se deu, principalmente, pela alta transmissão do vírus que ocorre, principalmente, pelas vias respiratórias superiores. Houve, portanto, mudança no estilo de vida das populações tornando-se obrigatório o uso de máscaras faciais e recomendada a adoção de medidas distanciamento social, a medição da temperatura corporal e o uso de álcool em gel para assepsia das mãos. Uma palavra até então desconhecida por uma parcela considerável da população passou a ser usada com frequência: *lockdown*.

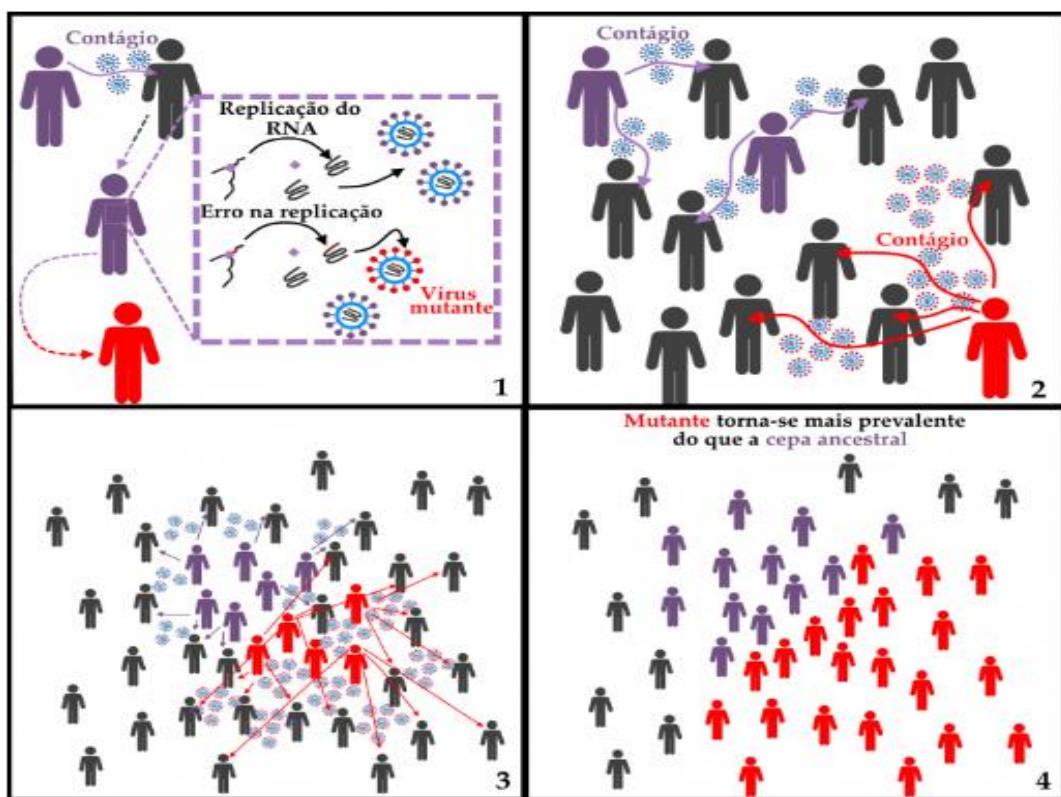
Além disso, os governos de vários países, juntamente com as autoridades de saúde, desenvolveram planos de contingência para minimizar os efeitos da doença, como a criação de hospitais de campanha, decretos proibindo eventos com aglomeração, cancelamentos de voos nacionais e internacionais (QUIAN & JIANG, 2020). No Brasil, houve mais de R\$626,51 bilhões gastos em 2020 e em 2021 para o controle da pandemia (PORTAL DA TRANSPARÊNCIA), utilizados para o programa Auxílio Emergencial e para a ampliação de leitos em UTIs.

Após dois anos do surgimento da COVID-19, mais de 626 milhões de pessoas no mundo foram infectadas, e destas, mais de 6,7 milhões foram a óbito. No Brasil, mais de 687 mil vidas foram perdidas dentre mais de 34,7 milhões de brasileiros infectados até outubro de 2022 (OUR WORLD IN DATA, 2022). Durante o curso da pandemia, esses números foram agravados com o surgimento de variantes do vírus causadas a partir de mutações no material genético. Em alguns casos, as mutações foram “benéficas” ao vírus, tornando-o muito mais transmissível e, consequentemente, elevando consideravelmente o número de infectados e de

óbitos. Essas variantes foram denominadas pela OMS como variantes de preocupação (VOCs, do inglês *Variants of Concern*) (CAMPBELL, 2021).

Embora as mutações possam ocorrer ao longo de todo o genoma do vírus, muitas foram detectadas nas sequências gênicas codificadoras da proteína *Spike* (S), a proteína responsável pela interação e internalização celular do vírus com a célula hospedeira. As VOCs foram denominadas pela OMS com letras gregas, como a Alfa (B.1.1.7-like), descoberta no Reino Unido; a Beta (B.1.351-like) descoberta na África do Sul; a Gama (P.1-like) descoberta no Brasil; a Delta (B.1.617.2-like) descoberta na Índia e, mais recentemente, a variante Ômicron (B.1.1.529-like) descoberta na África, considerada atualmente a variante de circulação no Brasil (WHO, 2022; dados da Rede Genômica Fiocruz).

Figura 1 - Esquema representando dois processos da evolução viral. No primeiro momento (1), surge uma amostra mutante. No exemplo hipotético do esquema, a alteração no genoma causa uma mudança na proteína *Spike* (S), que proporciona uma maior infectividade do vírus (2). Aos poucos, a vantagem conferida à maior infectividade (3) faz com que o vírus contendo a mutação torne-se cada vez mais comum. A cada nova geração do vírus, os mecanismos da seleção natural continuam agindo, de forma que a mutante se torna mais prevalente que sua ancestral (4).



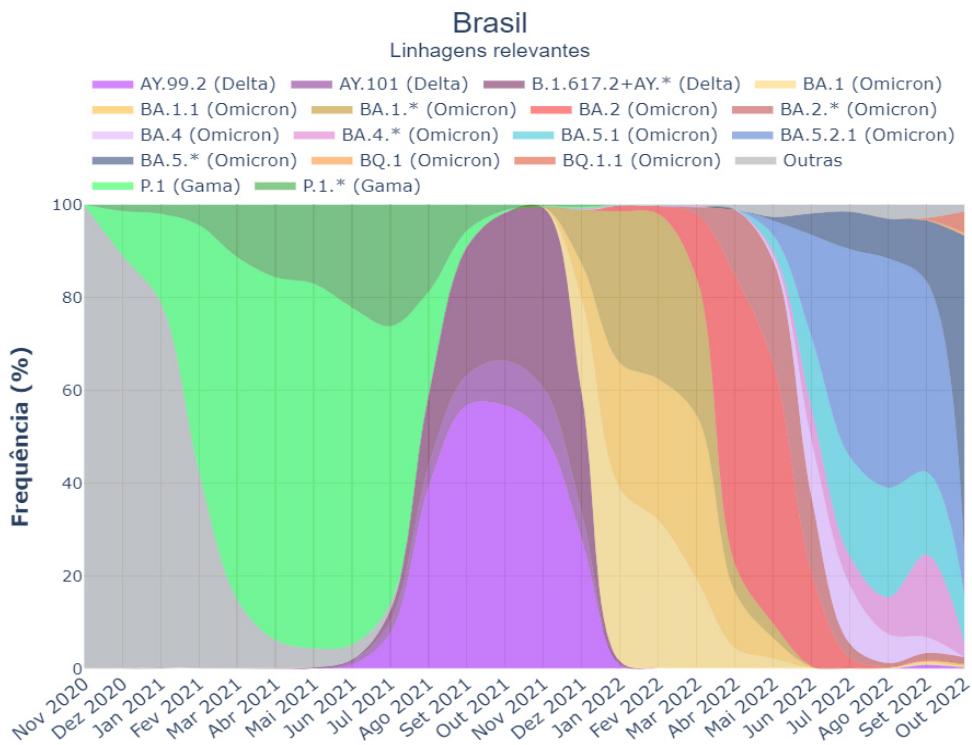
Fonte: Rede de Vigilância Genômica.

No que diz respeito à variante Gama, esta foi descoberta pela primeira vez na cidade de Manaus, Amazonas, no norte do país, sendo um dos estados brasileiros mais afetados pela pandemia de COVID-19 (NAVECA et al., 2021). O governo do estado decretou um amplo isolamento em Manaus em 23/12/2020, mas após protestos da população e do Governo Federal, revogou-o em 26/12/2020. Uma decisão judicial determinou o fechamento completo em Manaus em 02/01/2021, mas infelizmente a decisão foi tomada muito tarde, pois a variante já tinha se espalhado por toda a cidade, principalmente com as festas do fim do ano (BARRETO et al,2021).

A partir de janeiro de 2021, a capital amazonense passou por um colapso no sistema de saúde com hospitais superlotados, escassez no estoque de oxigênio e com pessoas morrendo na fila por um leito de UTI. Houve inúmeros relatos de desespero e incontáveis imagens de dor daqueles que tentavam buscar por conta própria cilindros de oxigênio para que seus familiares não morressem sufocados, enquanto muitos médicos, no limite da exaustão, precisavam decidir quem receberia oxigênio, levando em conta as chances de sobrevivência (LAVOR, 2021). “Acabou o oxigênio e os hospitais de Manaus viraram câmaras de asfixia”, disse o pesquisador em epidemiologia, Dr. Jesem Orellana da Fiocruz - Amazônia. Devido ao caos instalado nos hospitais da capital amazonense, várias pessoas foram transferidas para serem tratadas em outros estados, fazendo assim, com que mais pessoas fossem contaminadas por todo o país com a variante Gama.

Dada sua alta transmissibilidade, a variante Gama se espalhou rapidamente pelo país (Gráfico 1) e foi responsável pela quase totalidade das infecções na segunda onda da Covid-19. Somente entre janeiro e junho de 2021, período em que a variante Gama predominou, mais de 322 mil pessoas morreram de Covid-19 no Brasil. Esse índice é bem superior em comparação a outros períodos em que outras variantes predominavam, como por exemplo entre os meses de julho e dezembro de 2021, quando a Delta prevalecia em relação a outras variantes, morreram cerca de 99 mil pessoas. Isso também foi observado nos dez primeiros meses de 2022, período em que a variante Ômicron foi dominante, com registro de morte de 68 mil pessoas.

Gráfico 1 - Dados da Rede de Vigilância Genômica da Fiocruz demonstrando a frequência das variantes de preocupação no Brasil obtidos a partir do sequenciamento genômico do SARS-CoV-2. Em tons de verde a frequência da variante Gama (P.1).

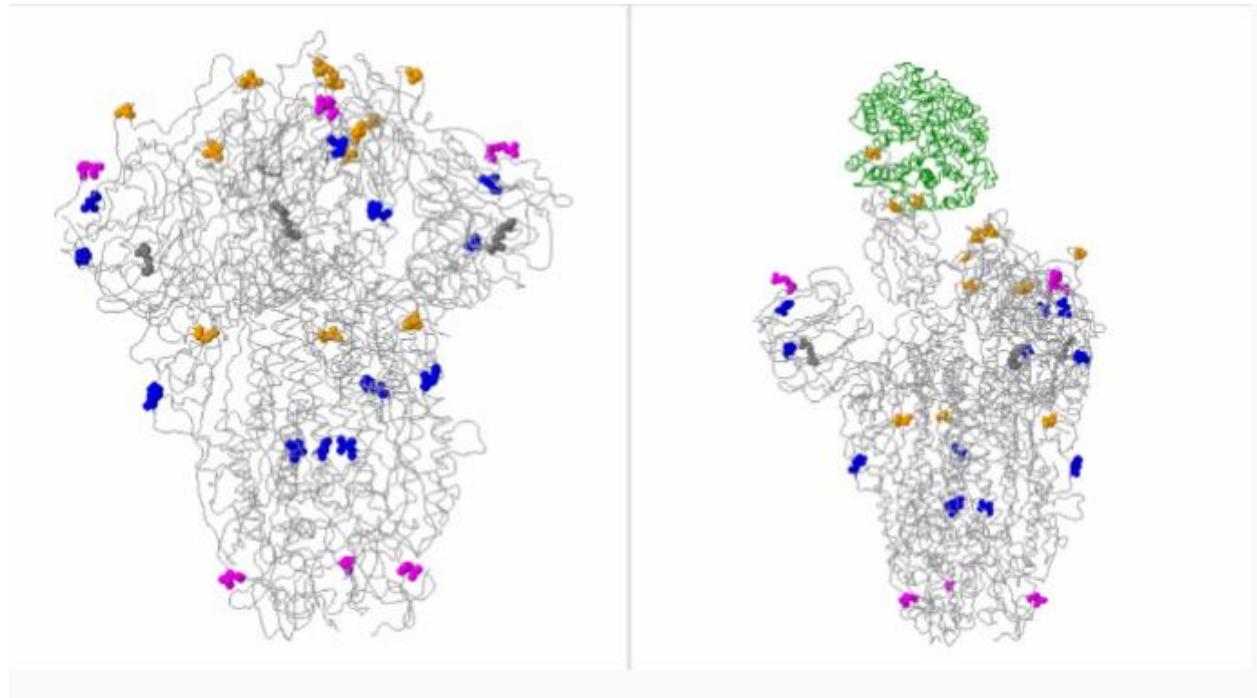


Fonte: Rede Fiocruz de Vigilância Genômica.

Disponível em <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>. Acesso em: 16/11/2022.

A variante P.1 contém um grupo único de mutações definidoras de linhagem, incluindo várias mutações de importância biológica conhecidas, como E484K, K417T e N501Y (Figura 2) (FARIAS, 2021). Por conta dessas mutações, a variante Gama se caracteriza por ser bem mais transmissível que as variantes e linhagens antecedentes.

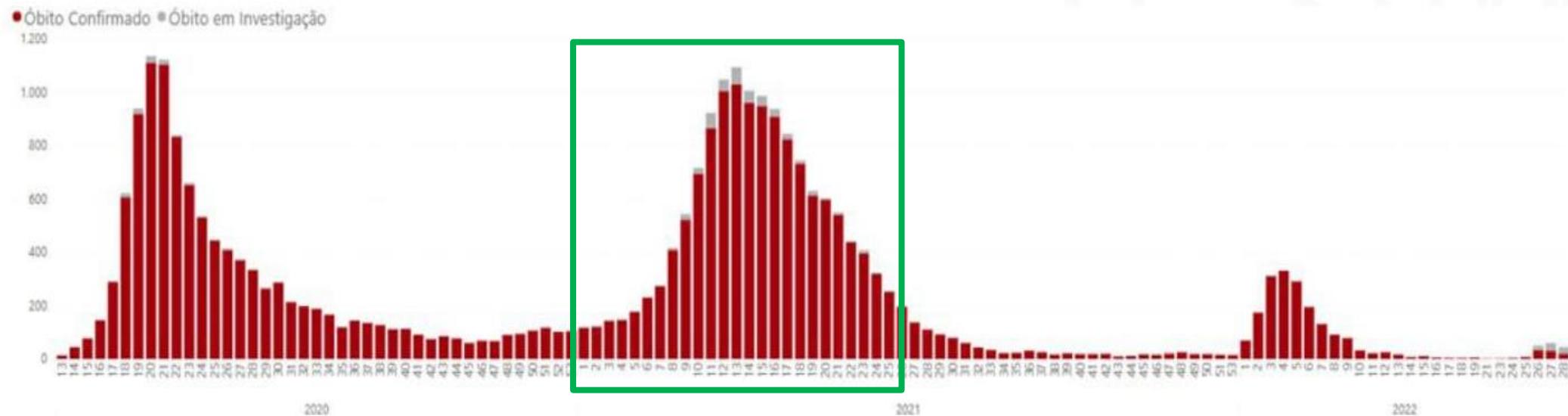
Figura 2 – Figura representando a proteína Spike com as suas três principais mutações definidoras de linhagem destacadas. Sendo elas, a E484K simbolizada com a cor amarela, a K417T com a cor azul e a N501Y com a cor roxa



Fonte: Gisaid

No Estado do Ceará, mais de 27 mil pessoas perderam a vida para a Covid-19, dado este que deixa o estado como o 7º estado do país com mais mortes. Somente entre a 1ª e a 26ª semana epidemiológica de 2021, período que corresponde à segunda onda da pandemia causada pela variante Gama, 12.336 pessoas perderam a vida no Estado do Ceará (Gráfico 2) (Ceará, 2021). Além disso, mais de 1,3 milhão de pessoas se infectaram no estado, isso equivale a 1 a cada 6 cearenses tiveram Covid-19, demonstrando um alto índice de contaminação.

Gráfico 2: Gráfico com a distribuição dos óbitos por Covid-19 no estado do Ceará. Observa-se a segunda onda causada pela variante Gama, assinalada com o retângulo verde, foi bem severa no primeiro semestre de 2021.



Fonte: Boletim Epidemiológico, nº 17. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará

Assim, diante do surgimento de novas linhagem do novo coronavírus, fez-se necessário, a pedido do Ministério da Saúde, instituir uma Rede de Vigilância Genômica na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para que se realizasse o monitoramento do SARS-CoV-2, a partir do sequenciamento genômico para o rastreio mais preciso das variantes presentes no país.

Destarte, o atual trabalho teve como objetivo estudar o perfil epidemiológico das pessoas infectadas com a variante Gama no Estado do Ceará com base nos resultados do sequenciamento genômico realizado pela Rede de Vigilância Genômica da Fiocruz Ceará.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar o perfil de pessoas infectadas com a variante de preocupação Gama (P.1) da Covid-19 no Estado do Ceará, Brasil.

2.2. Objetivos Específicos

1. Organizar os dados do sequenciamento genômico e do diagnóstico por RT-PCR, referentes ao período de maior prevalência da variante Gama no Ceará;
2. Identificar os grupos sociais e o perfil das pessoas infectadas com a variante Gama dentro do Estado do Ceará;
3. Comparar o resultado do diagnóstico por RT-PCR e a identificação das variantes por sequenciamento genômico, em relação ao perfil da população cearense infectada com a variante Gama.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Origem das amostras

A coleta das amostras ocorreu em unidades de saúde e hospitais públicos do Ceará, onde os profissionais de saúde realizaram a coleta por *swab* nasal ou por *swab* orofaríngeo em pacientes com suspeita de Covid-19. Por se tratar de uma doença de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde, as informações pessoais dos pacientes, como nome, sexo, idade, município de residência, data dos primeiros sintomas, dentre outras, são cadastradas em uma plataforma denominada Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

3.2. Diagnóstico para Covid-19

As amostras clínicas foram encaminhadas para os laboratórios de diagnóstico da Unidade de Apoio do Diagnóstico da COVID-19, na Fiocruz Ceará (UNADIG) e do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), onde foi realizado o diagnóstico molecular para a Covid-19 nas amostras de *swab* por meio da técnica RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), considerada padrão ouro para a COVID-19. O diagnóstico foi realizado com o uso de kits comerciais como BGI, Taqpath, Labtest, Allplex, Biomanguinhos, seguindo as recomendações dos fabricantes.

3.3. Seleção das amostras

As amostras positivas na RT-PCR foram encaminhadas para o sequenciamento genômico. Os testes de diagnóstico são primeiramente validados nos laboratórios e, para cada fabricante foi determinado um “*cut off*” para determinação entre diagnóstico positivo e negativo que é baseado nos valores de Ct (*Cycle Threshold*) da RT-PCR. No entanto, para que se obtenha um resultado confiável no sequenciamento genômico, considerando todos os padrões de qualidade como cobertura genômica e profundidade, foram selecionadas amostras com valor de Ct inferior a 27, pois é um critério baseado nos controles de qualidade para que se possa obter um sequenciamento com níveis de cobertura e profundidade adequados para determinação da linhagem do SARS-CoV-2.

3.4 Sequenciamento Genômico do SARS-CoV-2

O sequenciamento genômico foi realizado nas instalações do Laboratório Analítico de Competências Moleculares e Epidemiológicas, na Fiocruz Ceará, integrante da Rede Fiocruz de Vigilância Genômica. O sequenciamento foi realizado em sequenciador de Nova Geração MiSeq (Illumina), utilizando o protocolo COVIDSeq™. Resumidamente para a obtenção do genoma do SARS-CoV-2 é necessário, após a extração do RNA viral, realizar a síntese do cDNA para a confecção das bibliotecas genômicas. Após as etapas de amplificação do material viral, fragmentação, indexação, normalização das bibliotecas e o sequenciamento propriamente dito, os resultados somente foram obtidos após análises de bioinformática para a montagem do genoma da COVID-19.

3.5. Organização de dados

A partir dos resultados obtidos pelo sequenciamento genômico, os metadados dos pacientes e o resultado do sequenciamento genômico foram compilados em planilhas do Excel, separados por lote e inseridos na plataforma Google Drive. Ressalta-se que foi necessário fazer constantemente uma busca minuciosa na plataforma GAL para preenchimento de diversas lacunas dos metadados que permitissem a análise do perfil dos pacientes portadores da variante Gama no Estado do Ceará.

3.6. Determinação do grupo de pacientes da variante P.1 no Ceará

De posse dos metadados dos pacientes e do resultado do sequenciamento, as pessoas infectadas com a variante Gama foram agrupadas em variáveis epidemiológicas, tais como sexo, faixa etária, raça e por mesorregiões cearenses para análise dos resultados.

3.7. Análise Estatística

Os resultados relacionados à raça e sexo dos pacientes infectados com a variante Gama foram analisados por meio do teste Qui-Quadrado, assumindo nível de significância de 95% ($\alpha = 0,05$).

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise do sexo dos pacientes

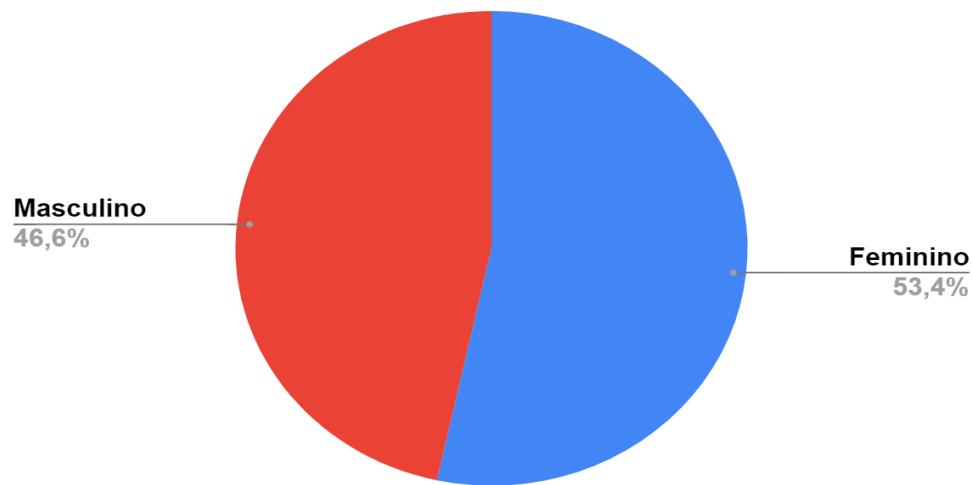
Até o momento, a Rede Genômica da Fiocruz Ceará produziu mais de 10.400 genomas do SARS-CoV-2, com suas devidas sequências depositadas no repositório internacional GISAID. A variante Gama foi detectada no período de janeiro até outubro de 2021 em 32 lotes de sequenciamento, sendo encontradas em 1.859 amostras. Dentre as amostras identificadas como variante Gama, 993 são de pacientes do sexo feminino e 866 do sexo masculino, o que corresponde a 46,6% e 53,4%, respectivamente (Tabela 1, Gráfico 3).

Tabela 1: Distribuição da variante Gama encontrada no sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 em pacientes do Estado do Ceará distribuídos de acordo com o sexo.

Sexo	Número de sequências (%)
Feminino	993 (46,6%)
Masculino	866 (53,4%)
Total	1.859 (100%)

Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 3: Frequência da variante Gama detectada por meio do sequenciamento Genômico do SARS-CoV-2 por sexo no Estado do Ceará.



Fonte: Elaborado pela autora

Além dos resultados obtidos pelo sequenciamento genômico, também foram analisados os resultados do diagnóstico por RT-PCR realizado no HEMOCE. Foram usadas mais de 25 mil amostras, sendo 18 mil com resultado negativo e 7 mil com resultado positivo para a Covid-19 durante os meses de março, abril, maio e junho de 2021, período este, que os resultados do sequenciamento demonstravam maior prevalência para a variante Gama, com cerca de 97% das amostras sequenciadas. Das 25 mil amostras, para a realização dos testes estatísticos, foram selecionadas somente as amostras de três hospitais de Fortaleza, sendo eles o Hospital São José (HSJ), o Hospital Leonardo da Vinci (HLV) e o Hospital Geral de Fortaleza (HGF), dessa forma, a quantidade total de amostras analisadas do diagnóstico foram de 4.840. (Tabela 2). Esta seleção das amostras foi necessária para que não houvesse enviesamento nas análises estatísticas, pois o diagnóstico das amostras procedentes dos outros hospitais e postos de saúde do estado, por muitas vezes, era realizado em amostras pré-selecionadas, enviesando, dessa maneira, os testes estatísticos. Por outro lado, as amostras oriundas do HSJ, do HLV e do HGF não passaram por uma pré-seleção, ou seja, todas as amostras coletadas foram encaminhadas para o diagnóstico do HEMOCE.

Destarte, sob estes dados, foi realizado um teste de Qui-Quadrado com o objetivo de averiguar a proporção de homens e de mulheres em relação a quantidade de detectáveis e não detectáveis. Desse modo, o resultado (Figura 3) demonstrou que houve mais homens com diagnóstico positivo do que era esperado se as variáveis sexo e o resultado do diagnóstico

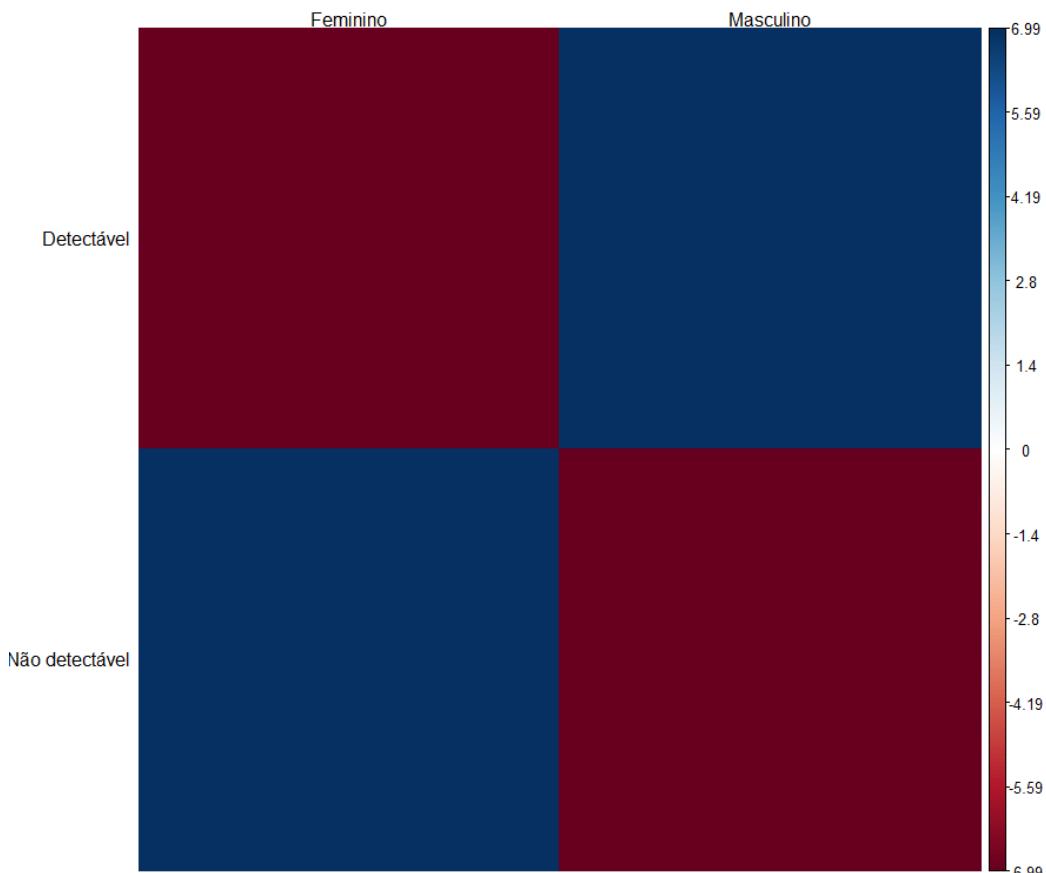
fossem independentes e não se influenciassem. O valor de significância utilizado para a análise estatística foi de $Z= 1,96$.

Tabela 2: Dados do diagnóstico do HEMOCE usados para as análises estatísticas separados por sexo.

Diagnóstico	Feminino	Masculino	Soma
Detectável	1.161 (44,0%)	1.193 (54,1%)	2.354 (48,6%)
Não Detectável	1.475 (56,0%)	1.011 (45,9%)	2.486 (51,4%)
Total	2.636	2.204	4.840

Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 3: Teste Qui-Quadrado para a análise da proporção de homens e de mulheres em relação ao resultado do diagnóstico, agrupado por detectável ou não detectável. A escala de cor é baseada no valor de Z.



Fonte: Elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jerônimo.

4.2 Análise da Idade

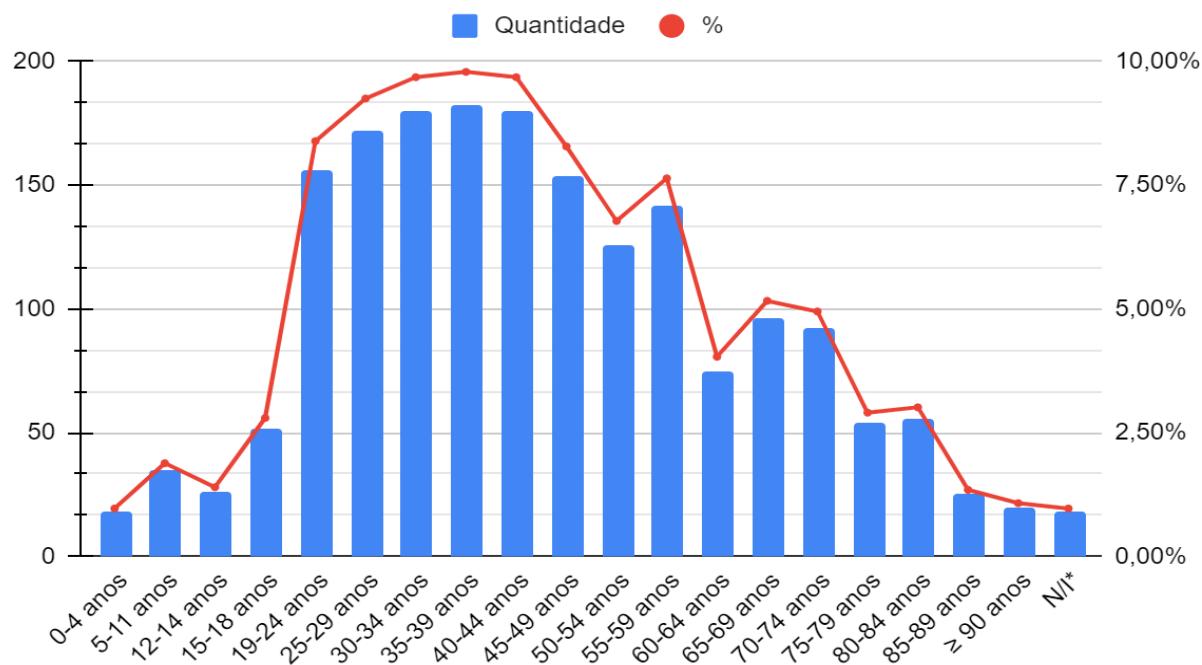
Os resultados obtidos dos sequenciamentos genômicos para a COVID-19 demonstraram que, entre os 1.859 pacientes infectados com a variante Gama, 53 (2,85%) eram crianças (0-11 anos) e 78 (4,19%) eram adolescentes (12-18 anos). Ao analisar os adultos, foi possível constatar que esta classe etária é a que apresenta maior amplitude de idades, sendo, portanto, a mais prevalente no estudo, com 1.292 pessoas infectadas com a variante Gama (69,49%). Além disso, os resultados mostraram que 23,45% da população analisada eram idosos (> 60 anos), tendo no total de 436 pessoas com mais de 60 anos; (Tabela 3; Gráfico 4).

Tabela 3: Distribuição e frequência da variante Gama da Covid-19 após confirmação por sequenciamento genômico por faixa etária em pacientes do Estado do Ceará.

Idade	Quantidade	%
0-4 anos	18	0,97
5-11 anos	35	1,88
12-14 anos	26	1,40
15-18 anos	52	2,80
19-24 anos	156	8,39
25-29 anos	172	9,25
30-34 anos	180	9,68
35-39 anos	182	9,79
40-44 anos	180	9,68
45-49 anos	154	8,28
50-54 anos	126	6,78
55-59 anos	142	7,64
60-64 anos	75	4,03
65-69 anos	96	5,16
70-74 anos	92	4,95
75-79 anos	54	2,90
80-84 anos	56	3,01
85-89 anos	25	1,34
≥ 90 anos	20	1,08
N/I*	18	0,97
Total	1.859	100

*NI: não informado. Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 4: Distribuição e frequência da variante Gama do SARS-CoV-2 confirmada por sequenciamento genômico, por faixa etária no Estado do Ceará. N/I = idade não informada.



Fonte: Elaborado pela autora.

O resultado de positividade para a COVID-19 por faixa etária demonstrou que os adultos (19-59 anos) foram os mais acometidos, dado esse que era esperado não apenas pela grande amplitude no intervalo das idades, mas também por ser a parcela da população economicamente mais ativa.

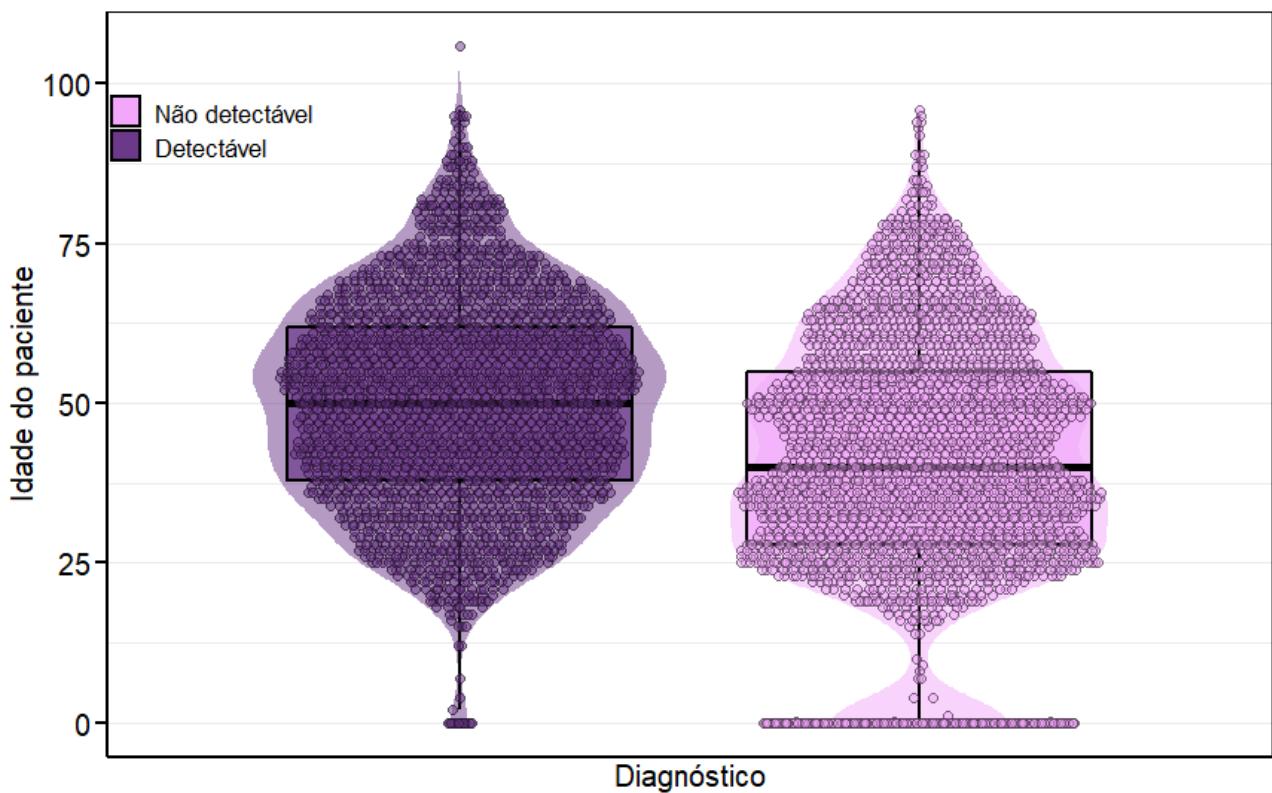
Com a base de dados do diagnóstico do HEMOCE de SARS-CoV-2 por RT-PCR a faixa etária também foi analisada a fim de comparar as idades dos pacientes que obtiveram o resultado detectável e não detectável para a RT-PCR de COVID-19. Dessa forma, os pacientes negativos no diagnóstico para a COVID-19, tiveram, mediana de 40 anos, uma idade inferior aos pacientes com resultado positivo, cuja mediana foi de 50 anos (tabela 4, gráfico 5). Talvez essa diferença entre a idade e resultado de positividade possa estar relacionada com o sistema imunológico das pessoas em idade mais avançada. É natural que pessoas mais idosas possam conviver com alguma comorbidade como diabetes e hipertensão e estejam mais propensas ao estabelecimento da infecção por conta de possuir, não de forma generalizada, um sistema imunológico mais fragilizado (Liu et al., 2020). Outro fator que deve ser considerado é o número de neonatos com resultado não detectável ($n = 221$) que pode ter influenciado na mediada das idades.

Tabela 4: Tabela com os dados relacionados a idade do diagnóstico do HEMOCE.

Diagnóstico	Valor mínimo	q1	Mediana	Média	q3	Valor máximo	N
Detectável	0	38	50	49,95	62	106	2.354
Não Detectável	0	28	40	40,67	55	96	2.486

Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 5: Box plot com a distribuição das idades dos detectáveis e dos não detectáveis para SARS-CoV-2 por RT-PCR.



Fonte: Elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jerônimo.

4.3 Análise da Raça

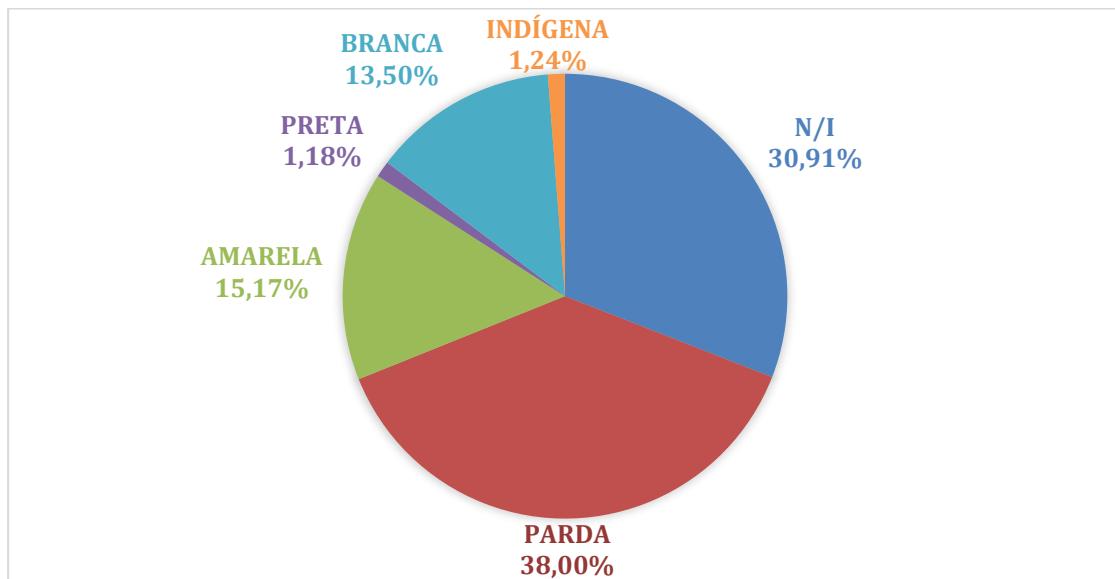
No momento de realização do exame RT-PCR, dentre os metadados solicitados para cadastro dos pacientes no GAL, os pacientes eram questionados sobre qual raça que se identificavam, tendo como opções: parda, branca, amarela, preta ou indígena. Os resultados demonstraram que 38% dos pacientes se autointitulam como pertencentes da raça parda ($n = 706$). Mais de 15% declararam ser da raça amarela ($n = 282$) e 13,5% se auto-intitularam como branco ($n = 251$). As raças preta e indígena tiveram 1,24% ($n = 23$) e 1,18% ($n = 22$) das amostras, respectivamente. (Tabela 5; Gráfico 6). Os resultados aqui encontrados estão em concordância com os dados do último censo disponível do IBGE para o estado do Ceará, onde o IPECE apresenta que há uma predominância da raça parda com 61,88% da população cearense.

Tabela 5: Distribuição e frequência da raça dos infectados com a variante Gama no Estado do Ceará. (N/I*: não informado).

Raça	N	%
Parda	706	38,00
Branca	251	13,50
Amarela	282	15,20
Preta	22	1,18
Indígena	23	1,24
N/I*	575	30,91
Total	1.859	100,00

Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 6: Frequência da raça dos infectados com a variante Gama no Estado do Ceará.



Fonte: Elaborado pela autora.

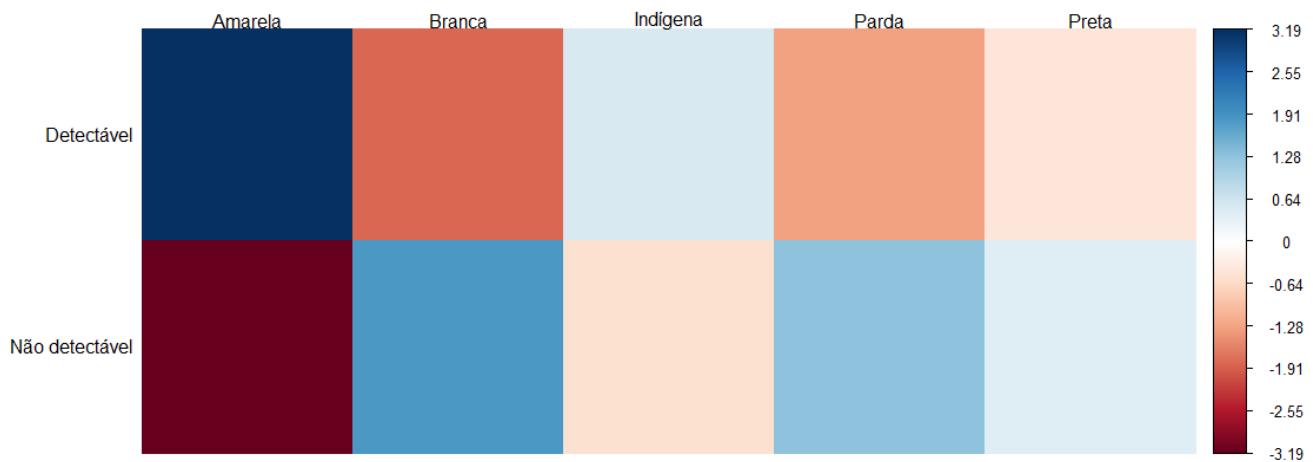
Para a análise dos resultados de raças foi realizado um teste de Qui-Quadrado, com o propósito de averiguar a proporção das raças em relação a quantidade de detectáveis e não detectáveis. (Tabela 6). O resultado (Figura 4) demonstrou que houve mais pessoas que se auto-intitula amarelas com o resultado do diagnóstico positivo do que era esperado se as variáveis de raça e o resultado do diagnóstico fossem independentes e não se influenciassem. O valor de significância utilizado para a análise estatística foi de 2,8. (Figura 4) Com isso, somente foi observada tal diferença na raça amarela.

Tabela 6: Tabela com os dados do diagnóstico por RT-PCR de SARS-CoV-2 do HEMOCE usados para os testes estatísticos.

Diagnóstico	Amarela	Branca	Parda	Preta	Indígena	N/I	Total
Detectável	385	234	796	28	6	905	2.354
Não Detectável	287	252	769	29	4	1.145	2.486
Total	672	486	1565	57	10	2.050	4.840

Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 4: Teste Qui-Quadrado para a análise da proporção da raça em relação ao resultado do diagnóstico, sendo detectável ou não detectável. O gradiente de cor é baseado no valor de Z do teste Qui-Quadrado ($Z=2,8$).



Fonte: Elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jerônimo.

4.4 Análise da Mesorregião

Os dados dos pacientes também foram agrupados por mesorregiões cearenses. O Estado do Ceará é subdividido em sete mesorregiões, a saber: Noroeste, Norte, Metropolitana de Fortaleza, Sertões, Jaguaribe, Centro-Sul e Sul (Figura 5).

Figura 5: Desenho cartográfico do Estado do Ceará evidenciando as sete mesorregiões.



Fonte: <https://www.baixarmapas.com.br/mapa-de-mesorregioes-do-ceara/>.

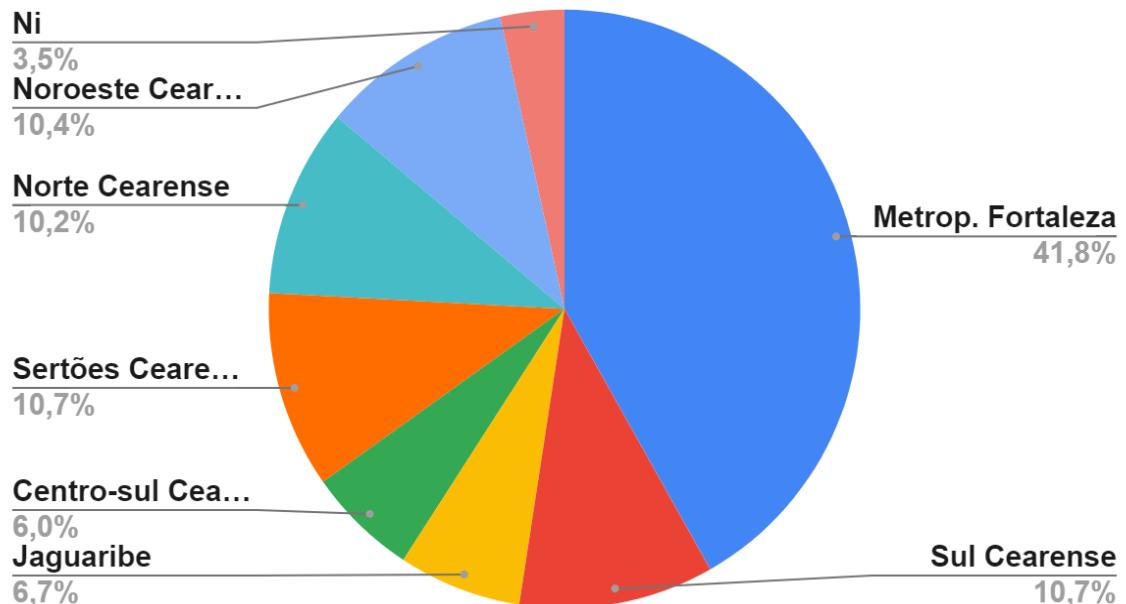
De acordo com os metadados dos pacientes analisados no presente projeto e cujo resultado do sequenciamento genômico revelou estarem infectados com a VOC Gama, mais de 40% das amostras sequenciadas foram procedentes de pacientes cujo município de coleta é da região metropolitana de Fortaleza, a mesorregião com a maior densidade demográfica no Ceará. As mesorregiões Sul, Sertões, Noroeste e Norte apresentaram resultados semelhantes, em torno de 10% das amostras, enquanto as mesorregiões de Jaguaribe e Centro-Sul também revelaram resultados semelhantes, com 6,72% e 6,02%, respectivamente. Além disso, não foi possível a identificação da mesorregião de coleta em 65 pacientes (3,5%) por falta da informação no GAL (Tabela 7; Gráfico 7).

Tabela 7: Distribuição e frequência das amostras de COVID-19 sequenciadas que demonstraram resultado para a variante Gama distribuídas por mesorregiões do estado cearense.

Mesorregiões Cearense	n	%
Metropolitana de Fortaleza	777	41,80%
Sul	198	10,65%
Sertões	198	10,65%
Noroeste	194	10,44%
Norte	190	10,22%
Jaguaribe	125	6,72%
Centro-Sul	112	6,02%
N/I	65	3,50%
Total	1.859	100,00%

N/I: Não identificado. Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 7: Frequência dos pacientes cujo resultado do sequenciamento genômico revelou estarem infectados com a variante Gama de acordo com a mesorregião cearense de residência.

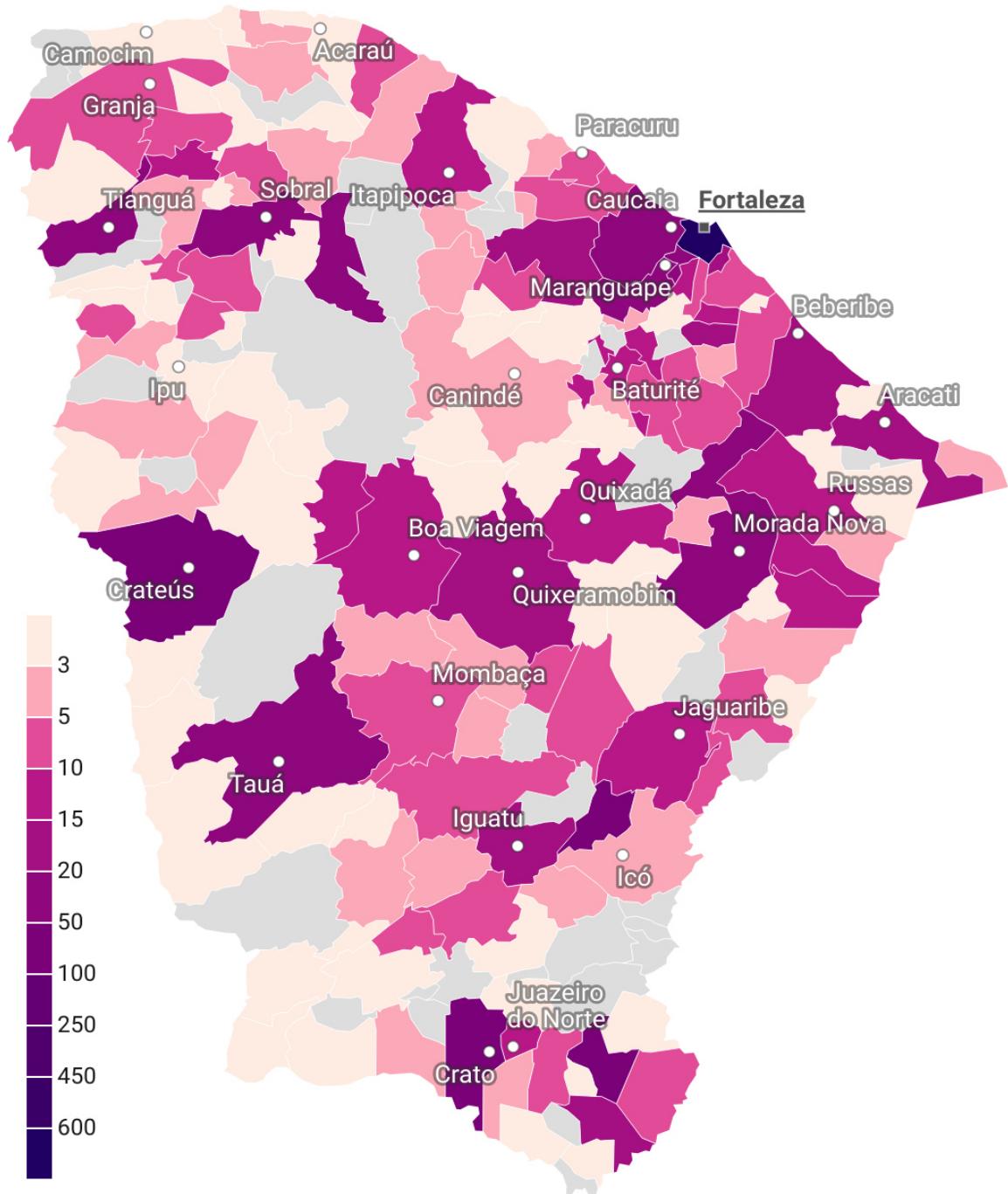


Fonte: Elaborado pela autora.

4.5 Distribuição da variante Gama por município cearense

Dentre os 184 municípios cearenses, foi encontrada a variante Gama com base no resultado do sequenciamento genômico em 146 municípios. Este número equivale a mais de 79%, demonstrando a ampla distribuição da variante Gama se no território cearense. Destaca-se a capital Fortaleza entre os municípios citados, com mais de 600 amostras identificadas para a variante Gama, como é possível visualizar na Figura 5 a capital cearense com uma tonalidade bem escura. Além disso, outras cidades também se destacaram em quantidade de amostras, como o Crato, na mesorregião Sul, com 90 amostras, Orós na mesorregião Centro Sul cearense obteve 65 e Crateús na mesorregião Sertões teve 54 (Figura 6; Tabela 8).

Figura 6: Distribuição dos infectados com a variante Gama no Estado do Ceará.



Criado com Datawrapper

Fonte: Elaborado pela autora utilizando Datawrapper.

Tabela 8: Distribuição dos pacientes infectados com a variante Gama por município de residência (Continua)

Metropolitana de Fortaleza		Noroeste Cearense		Sertões Cearenses	
Fortaleza	612	Tianguá	47	Crateús	52
Caucaia	37	Sobral	37	Tauá	35
Maranguape	34	Moraújo	10	Quixeramobim	18
Maracanaú	25	Massapê	9	Monsenhor Tabosa	14
Eusébio	16	Itarema	8	Quixadá	13
Pacajus	15	Cariré	8	Boa Viagem	10
Pacatuba	13	Reriutaba	7	Solonópole	7
Horizonte	12	Mucambo	6	Milhã	6
Aquiraz	7	Uruoca	5	Acopiara	5
Itaitinga	5	Carnaubal	5	Mombaça	5
Guaiúba	1	Granja	5	Piquet Carneiro	4
		Cruz	4	Pedra Branca	4
Norte Cearense		Coreaú	4	Ipaporanga	4
Pentecoste	18	Ipueiras	4	Nova Russas	3
Beberibe	16	Meruoca	3	Saboeiro	3
Itapipoca	14	Bela Cruz	3	Senador Pompeu	3
Redenção	14	Santana do Acaraú	3	Quiterianópolis	2
Aratuba	13	Guaraciaba Do Norte	3	Tamboril	2
Guaramiranga	13	Ibiapina	2	Madalena	2
Baturité	11	Viçosa Do Ceará	2	Arneiroz	1
São Gonçalo do A.	9	Hidrolândia	2	Choró	1
Cascavel	8	Acaraú	2	Catarina	1
Barreira	6	Alcântaras	2	Novo Oriente	1
Aracoíaba	5	Camocim	2	Banabuí	1
Ocara	5	Ipu	1	Parambu	1
Paracuru	5	Catunda	1	Jaguaribe	
Apuiarés	5	Morrinhos	1	Morada Nova	22
São Luís do Curu	4	São Benedito	1	Aracati	15
Tejuçuoca	4	Senador Sá	1	Limoeiro do Norte	14
Chorozinho	4	Martinópole	1	Tabuleiro do Norte	12
Uruburetama	4	Forquilha	1	Jaguaribe	11
Paraipaba	4	Graça	1	Russas	11
Amontada	4	Varjota	1	Pereiro	9
Palmácia	3	Jijoca De Jericoacoara	1	Iracema	7
Itapajé	3	Poranga	1	Icapuí	4
Capistrano	3	Centro Sul Cearense		Quixeré	4
Canindé	3	Orós	65	Alto Santo	3
Itapiúna	2	Iguatu	18	Ibicuitinga	3
General Sampaio	2	Cariús	9	Jaguaruana	2
Trairi	2	Tarrafas	7	Fortim	2
Caridade	2	Icó	3	Palhano	2
Pindoretama	2	Jucás	3	Potiretama	2
Paramoti	1	Cedro	3	Jaguaretama	1
Itatira	1	Antonina do Norte	2	São João do Jaguaribe	1
N/I	65	Várzea Alegre	2		

Tabela 8: Distribuição dos pacientes infectados com a variante Gama por município de residência. Conclusão.

Sul Cearense	
Crato	90
Milagres	54
Brejo Santo	15
Juazeiro do Norte	12
Missão Velha	5
Mauriti	5
Santana do Cariri	3
Barbalha	3
Campos Sales	2
Barro	2
Jardim	1
Abaíara	1
Salitre	1
Araripe	1
Assaré	1
Caririaçu	1
Jati	1

Fonte: Elaborado pela autora

5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente projeto foi possível concluir que aproximadamente 1/5 das amostras sequenciadas pela Rede de Vigilância Genômica da Fiocruz Ceará corresponderam à VOC Gama. Ademais, os resultados do diagnóstico por RT-PCR revelaram grande prevalência da infecção por SARS-CoV-2 na população cearense, com aproximadamente metade das amostras testadas. Com base nas amostras sequenciadas, pôde-se concluir que entre os pacientes infectados com a variante Gama houve uma distribuição entre os sexos semelhante com pequena predominância no sexo feminino (53,4%). Além disso, os resultados do diagnóstico por RT-PCR revelaram grande prevalência da infecção por SARS-CoV-2 na população cearense, com aproximadamente metade das amostras testadas. Os adultos de 20 a 49 anos corresponderam a mais da metade (69,49%) dos infectados com a VOC Gama no Estado do Ceará, enquanto a faixa etária dos idosos correspondeu a pouco mais de 1/5 das amostras sequenciadas. Em relação às características raciais da população, houve uma predominância das pessoas que se autointitulam como da raça parda com 38%. A variante Gama esteve bem difundida no estado, sendo detectada em quase 80% dos municípios cearenses, demonstrando ampla distribuição no Estado do Ceará. A maior prevalência de infecção pela VOC Gama foi encontrada na região metropolitana de Fortaleza, como mais de 40% da população analisada. Por fim, os resultados obtidos no presente trabalho demonstram a importância da Vigilância Genômica para estudos de doenças emergentes (ou reemergentes), de forma que esse monitoramento de circulação do patógeno em tempo real é fundamental para que as autoridades sanitárias possam atuar de forma mais precisa na prevenção das doenças e propor novas políticas públicas.

6. REFERÊNCIAS

Barreto ICHC, Filho RVC, Ramos RF, Oliveira LG, Martins NRAZ, Cavalcante FV, Andrade LOM, Santos LMP. Health collapse in Manaus: the burden of not adhering to non-pharmacological measures to reduce the transmission of COVID-19. *Saúde Debate*. 45:131, 1126-1139, 2021.

Boletim Epidemiologico nº 17. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/Boletim_Covid_21072022.pdf. Acesso em: 18 de novembro 2022.

Boletim Epidemiologico nº 25. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/BOLETIM_COVID-19_N25_08_07_21.pdf. Acesso em: 20 de novembro 2022.

Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, Pavlin B, Vandemaele K, Van Kerkhove MD, Jombart T, Morgan O, le Polain de Waroux O. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June. *Euro Surveill*. 26:(24), pii=2100509, 2021.

Doremalen NV, Bushmaker T, Morris DH, Phil M, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, [S. l.], p. 1564–1567, 2020.

Faria NR, Claro IM, Candido D, Franco LAM, Andrade PS, Coletti TM, Silva CAM, Sales FC, Manuli ER, Aguiar SR, Gaburo N, Camilo CC, Fraiji NA, Crispim MAE, Carvalho MAPSS, Rambaut A, Loman N, Pybus OG, Sabino ES.; Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings; [S.1]; 2021. Disponível em: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-SARS-CoV-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>. Acesso em 24 de março de 2021.

PAHO. 2020. OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-COVID-19-pandemic>. Acesso em: 20 de outubro de 2022.

Portal da Transparéncia. 2021. Recursos Federais destinados ao combate da pandemia de CORONAVÍRUS (COVID-19). Disponível em: <https://www.portaltransparencia.gov.br/coronavirus?ano=2021>. Acesso em: 30 de outubro de 2022.

IPECE- Boletim Informativo Nº23, 2012. Disponível em: https://www.ipece.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/45/2012/12/Ipece_Informe_23_fevereiro_2012.pdf Acesso em: 16 de novembro de 2022

Lavor, A. Amazônia sem respirar: falta de oxigênio causa mortes e revela colapso em Manaus. RADIS: Comunicação e Saúde, 221: 20-23p, 2021.

Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. Journal of Infection 80:6, e14-18, 2020.

Naveca FG, Nascimento V, Souza V, Corado AL, Nascimento F, Silva G, Mejía M, Brandão AM, Costa A, Duarte D, Pessoa K, Jesus M, Gonçalves L, Fernandes C, Mattos T, Abdalla L, Santos JH, Martins A, Chui FM, Val FF, de Melo GC, Simão MX, Sampaio VS, Mourão AP, Lacerda MV, Batista ELR, Magalhães ALA, Dábilla N, Pereira LCG, Vinhal, Miyajima F, Dias FBS, Santos ER, Coêlho D, Ferraz M, Lins R, Wallau GL, Delatorre E, Gräf T, Siqueira MM, Resende PC, Bello G. Spread of Gamma (P.1) sub-lineages carrying Spike mutations close to the furin cleavage site and deletions in the N-terminal domain drives ongoing transmission of SARS-CoV-2 in Amazonas, Brazil. Microbiol Spectrum. 10:1, e02366, 2021.

Our World in Data - COVID-19 Data Explorer. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=map&facet=none&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=~BRA>>. Acesso em 21 outubro 2022.

Qian M & Jiang J. COVID-19 and social distancing. J Public Health (Berl.) 30, 259–261. 2022.

Rede Fiocruz de Vigilância Genômica. Disponível em:
<https://www.genomahcov.fiocruz.br/glossario/> Acesso em: 10 de outubro de 2022

World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>>. Acesso em: 20 de março de 2022.