







Identificação de variantes genômicas do vírus SARS-CoV-2 em pacientes internados em um hospital de referência de Curitiba/PR e a relação com o quadro clínico

Identification of genomic variants of the SARS-CoV-2 Virus in patients admitted to a reference hospital in Curitiba/PR and the relationship with the clinical condition

Maria Cecília Neves Estephani¹, Laura Dos Anjos Bastos¹, Naiara Bozza Pegoraro¹, Eduardo Bolicencha Simm¹, João Otávio Ribas Zahdi¹, Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot¹, Jaqueline Carvalho de Oliveira², Camila Nemetz Kohler³, Liya Regina Mikami^{1,3}

RESUMO

Introdução: A doença do coronavírus (COVID-19) apresenta um quadro clínico variável, indo desde sintomas leves e inespecíficos até sintomas graves como síndrome do desconforto respiratório e óbito. **Objetivos:** Identificar a variante genética do vírus SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), e correlacionar a variante genética viral e os sintomas apresentados com o desenvolvimento da doença a condição clínica do paciente. **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo transversal com amostras de swab nasal de 219 pacientes positivos para SARS-CoV-2. Os pacientes eram maiores de 18 anos e foram internados no HUEM entre novembro de 2021 e junho de 2022 para genotipagem viral e análise de prontuários. **Resultados:** Dos 219 participantes do estudo, 66% tinham a variante delta e 33% tinham a variante omicron. Os dados obtidos dos óbitos não apresentaram relevância significativa entre as variáveis analisadas. A média de idade foi de 61 anos, e a variante ômicron afetou pacientes mais velhos (65,5 anos). As comorbidades mais prevalentes foram HAS e DM em ambos os sexos, e o sintoma mais relevante foi a tosse, observada principalmente nos infectados pela variante delta. Entre os preditores prognósticos, a opacidade em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax foi significativamente mais presente nas infecções pela variante delta. **Conclusão:** A variante delta afeta mais o sistema respiratório do que o ômicron. Além disso, apesar de ter sido coletada em intervalo de tempo semelhante, a variante delta representou o dobro de casos, o que pode demonstrar a eficácia da vacina.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Reação em cadeia da polimerase.

¹ Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

² Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

³ Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, Paraná, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Dr. Alexandre Moura

Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Liya Regina Mikami

E-mail: liyamikami@gmail.com

Endereço da instituição:

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Rua Padre Anchieta, 2770, Bigorrião, Curitiba/PR, CEP: 80730-000

Fontes apoiadoras:

Há fontes apoiadoras.

Nome: Instituto Presbiteriano Mackenzie - Fundo Mackenzie de Pesquisa e Inovação

Comitê de Ética (Caso se aplique):

Número do Parecer - 46951921.4.0000.0103.

Conflito de Interesse:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

ABSTRACT

Introduction: The coronavirus disease (COVID-19) has a variable clinical picture, ranging from patients with mild and nonspecific symptoms to severe symptoms such as respiratory distress syndrome and death. **Objectives:** To identify the genetic variant of the SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19 who were hospitalized at the Hospital *Universitário Evangélico Mackenzie* (HUEM), and to correlate the viral genetic variant and the presented symptoms with the development of the patient's clinical condition. **Methods:** A cross-sectional prospective study was performed with nasal swab samples from 219 SARS-CoV-2 positive patients. The patients were over 18 years old and were admitted to the HUEM between November 2021 and June 2022 for virus genotyping and analysis of medical records. **Results:** Of the 219 study participants, 66% had the delta variant and 33% had the omicron variant. The data obtained from deaths did not show significant relevance among the analyzed variables. The mean age was 61 years old, and the omicron variant affected older patients (65.5 years). The most prevalent comorbidities were SAH and DM in both genders, and the most relevant symptom was cough, which was observed mainly in those infected with the delta variant. Among the prognostic predictors, ground glass opacity on chest computed tomography was significantly more present in infections with delta variant. **Conclusion:** Delta variant affects the respiratory system more than omicron. In addition, despite of being collected in a similar time interval, the delta variant represented twice as many cases, which could demonstrate the effectiveness of the vaccine.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Polymerase chain reaction.

Recebido em: 25 Fevereiro 2023

Aprovado em: 13 Junho 2023

Data de Publicação: 5 Outubro 2023.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e33113

INTRODUÇÃO

Um grande desafio para a saúde pública mundial são as doenças infecciosas emergentes¹. Nesse contexto, um novo tipo de coronavírus foi identificado em 2019, em Wuhan, na China, provocando casos de síndrome respiratória aguda grave, sendo denominado de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Esse vírus demonstrou uma alta prevalência de infecções e disseminação, culminando na pandemia de *coronavirus disease* (COVID-19). A COVID-19, vitimou mais de 666 mil brasileiros até maio de 2022, apresentando-se de forma assintomática, leve ou grave, por meio de sintomas que podem ou não estar presentes².

SARS-CoV-2 são vírus envelopados da família *Coronoviridae* que possuem uma coroa de espículas de glicoproteínas externamente ao envelope para interação direta com as células do hospedeiro. É transmitido por gotículas em suspensão no ar, pelo contato interpessoal e por objetos e superfícies contaminadas, possuindo um período de incubação que pode variar de 1 a 14 dias e de transmissibilidade de até 7 dias após o aparecimento dos

primeiros sintomas, podendo ser transmitido inclusive por pacientes assintomáticos³.

O quadro clínico é extremamente variável abrangendo desde pacientes assintomáticos, com sintomas leves e inespecíficos de gripe com febre, tosse, dor de garganta, coriza, anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, mialgia, fadiga e cefaleia, até pacientes com sintomas graves que podem evoluir para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em que há agravamento da dispneia, pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor do que 95% em ar ambiente, com cianose central, podendo evoluir para óbito⁴.

Esse estudo tem como objetivo Identificar o tipo de variante genética do vírus SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), além de correlacionar o desenvolvimento do quadro clínico do paciente com a variante genética do vírus, determinar a frequência de óbitos em relação ao tipo de variante genética do vírus nos pacientes, estimar a frequência dos sintomas mais frequentes das variantes nos grupos de pacientes infectados

por cada variante genética viral e associar o prognóstico do paciente com a variante genética do vírus.

MÉTODOS

Este projeto encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (CEP-FEMPAR) sob parecer n. 5.021.398 (CAAE 46951921.4.0000.0103).

Foi realizado um estudo prospectivo transversal do qual fizeram parte 219 indivíduos com idade acima de 18 anos, com COVID-19, internados no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) no período de junho de 2021 a junho de 2022.

A coleta da amostra foi realizada através de *swab* nasal dos pacientes positivados para SARS-CoV-2 internados no HUEM durante o período de novembro de 2021 a junho de 2022, para genotipagem do vírus. Desta forma, pacientes internados anteriormente a novembro de 2021 não foram genotipados, e assim foi realizada uma estimativa de casos com infecção, de acordo com o trabalho de Adamoski et al. (2022)⁵ que estimou a prevalência das variantes virais por período de tempo (anos 2020, 2021 e 2022) (Gráfico 1).

Após a realização da coleta de *swab* nasal o material coletado foi armazenado em tubos de 15ml contendo 2ml de solução fisiológica, sendo devidamente identificado e transportado em embalagem a -20°C ao laboratório de “Citogenética Humana e Oncogenética” da UFPR, onde foi realizada a extração do material viral e posterior amplificação por RT-PCR.

O RNA total foi extraído utilizando o kit de RNA e DNA viral (MVXA- P096FAST) em um extrator automático de ácidos nucleicos (Extracta 32, Loccus Biotecnologia, Brasil), utilizando esferas magnéticas. As amostras foram então testadas para confirmar a presença de material genético SARS-CoV-2 usando o BIOMOL OneStep/COVID-19 KIT (IBMP, Curitiba, Brasil).

Todas as amostras positivas confirmadas foram genotipadas usando a abordagem multiplex de Vogels et

al. (2020)⁵ para detectar deleções Spike $\Delta 69-70$ e ORF1a $\Delta 3675-3677$ como resultado para distinguir variantes alfa, beta/gamma, tipo selvagem/delta ou ômicron (Ba.1, Ba.2 ou Ba.4/Ba.5). Os ensaios foram realizados usando o *GoTaq Probe 1-Step RT-qPCR system* (Promega) em um termociclador em tempo real *7500 Fast ou QuantStudio5* (ThermoFisher Scientific Inc., EUA), conforme descrito por Adamoski et al. (2022)⁶.

Posteriormente foi realizada a análise de prontuários eletrônicos para coleta de dados como idade, sexo, tabagismo ou etilismo, comorbidades, sintomas no internamento, exames de imagem, vacinação e agravamento do quadro durante o internamento de acordo com a necessidade de intubação orotraqueal e tempo de internamento, dados disponíveis nos sistemas HMED-HUEM, SIVESP-PR e “Saúde Já Curitiba”. Esses foram utilizados para a realização de testes estatísticos.

A análise dos dados foi realizada a partir de estatística descritiva com tabelas de contingência e percentuais para variáveis qualitativas e cálculo de média, mediana e desvio padrão para variáveis quantitativas. Além disso foram realizados os testes qui-quadrado, t de Student e U de Mann-Whitney para verificação de diferenças significativas, os quais demonstram uma significância ao apresentarem resultados abaixo de 0,05.

RESULTADOS

Dos 219 pacientes que participaram do estudo, 47% eram mulheres e 53% eram homens.

Dos 219, 66% apresentaram a variante delta, 33% ômicron e 1% apresentou resultado inconclusivo (Tabela 1). Porém, não houve diferença significativa no número de internados infectados pelas variantes delta e ômicron ($p=0,313$).

Quando foram analisados o sexo dos indivíduos infectados, não houve diferença significativa entre a quantidade de homens e de mulheres em cada tipo de variante ($p=0,471$).

Na Tabela 1 também pode-se observar que a média de idade dos pacientes internados foi de 61 anos em ambos

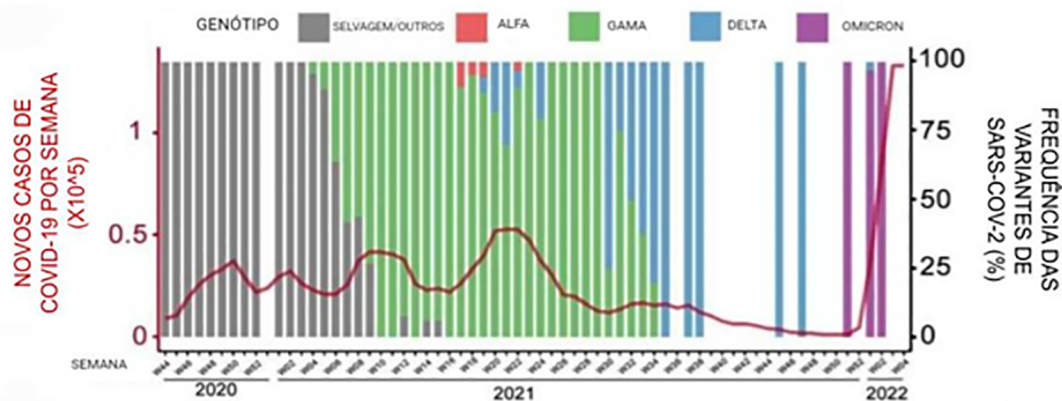


Gráfico 1. Prevalência das variantes virais por período de tempo. Fonte: Adamoski et al. (2022)⁵

Tabela 1. Número de casos por variante e idade média entre os sexos e entre as variantes.

		CASOS		
	Delta	145		
	Ômicron	72		
	Inconclusivo	2		
	TOTAL	219		

	Feminino	Masculino	Delta	Ômicron	
Média de idade	61,2	61,1	Média de idade	58,9	65,5
Desvio padrão de idade	18,3	17,1	Desvio padrão de idade	17,3	17,4

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

os sexos. Ainda em relação à idade dos pacientes internados infectados por uma das variantes genéticas do vírus houve diferença significativa de acometimento entre as idades ($p=0,004$). A variante ômicron acometeu pessoas com maior idade média (65,5 anos), enquanto a delta acometeu pessoas com idade média de 58,9 anos.

Em relação à mortalidade, dos 219 pacientes estudados, 77 pacientes foram a óbito, 53 infectados com a variante delta e 24 com a variante ômicron, porém não houve diferença significativa entre o número de óbitos entre as duas variantes ($p=0,640$). Dos 77 óbitos, 16 eram indivíduos não vacinados, ou seja, quase 21%. Embora não tenha sido observado diferença significativa nos óbitos entre pacientes vacinados e não vacinados ($p=0,447$).

Ao comparar a situação vacinal com o percentual de óbitos para cada variante, observou-se que os óbitos foram maiores entre os vacinados infectados pela variante delta (39%), enquanto os não vacinados tiveram um percentual de óbitos de 29%. Indivíduos vacinados infectados com a variante ômicron tiveram um percentual de óbitos de 32%, enquanto indivíduos não vacinados que morreram representaram 40%. Porém, ao comparar o número de óbitos em vacinados e não vacinados para cada variante, não foi observada diferença significativa ($p=0,549$).

Dos 77 indivíduos que foram a óbito, 17 eram tabagistas, porém esse aspecto também não apresentou

diferença significativa ao comparar-se o número de óbitos entre tabagistas e não tabagistas ($p=0,275$).

Além disso, quando se compara o sexo com o número de óbitos não se observou nenhuma correlação, não havendo, portanto, diferença significativa entre o número de óbitos entre os sexos feminino e masculino ($p=0,202$).

Quando se analisa a presença de comorbidades nos pacientes internados, entre as mulheres houve uma prevalência da HAS (hipertensão arterial sistêmica) seguida por DM (diabetes mellitus) e doença vascular entre as mulheres. Assim como nas mulheres, nos homens HAS também foi a comorbidade mais frequente, seguida por DM e doença renal.

Outra comorbidade analisada foi a obesidade, onde se observou diferença significativa entre homens e mulheres, estando presente em 19% das mulheres e em apenas 5% dos homens. Também se observou maior número de mulheres com hipotireoidismo e doenças cardiovasculares, estando a primeira presente em 17% das mulheres e apenas 4% dos homens e a segunda em 14% das mulheres para 5% dos homens.

Por outro lado, a doença renal apresentou-se mais prevalente no sexo masculino, mostrando significativamente mais prevalente nos homens (23%) do que nas mulheres (12%) (Tabela 2).

Quanto aos sintomas apresentados pelos pacientes no momento da internação, não houve diferença significativa entre as infecções pelas duas variantes.

Tabela 2. Número de indivíduos por comorbidade.

	FEMININO	MASCULINO	%FEM	%MASC	<i>p</i>
HAS	54	55	53%	47%	0,311
Diabetes mellitus	32	31	32%	26%	0,377
Obesidade	19	6	19%	5%	0,001*
Doença respiratória	18	14	18%	12%	0,213
Doença renal	12	27	12%	23%	0,033*
Hipotireoidismo	17	5	17%	4%	0,002*
Doença cardíaca	14	6	14%	5%	0,024*
Doença vascular	20	20	20%	17%	0,649

Legenda: * Diferença significativa – p menor que 0,05.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Ao analisar os 14 sintomas relatados pelos pacientes, apenas tosse apresentou-se significativamente mais prevalente na variante delta em relação à ômicron, conforme apresentado na Tabela 3 ($p=0,038$).

Um dos aspectos que levam ao agravamento do quadro clínico é o comprometimento pulmonar, especialmente a apresentação de opacidades em vidro fosco observadas na tomografia de tórax. Em relação a este achado, pacientes infectados com a variante delta apresentaram maior prevalência em relação aos infectados pela variante ômicron, com diferença significativa ($p=0,001$), conforme pode ser observado na Tabela 4.

Entretanto, não se notou uma diferença significativa em relação à presença de vidro fosco na tomografia de tórax entre os sexos ($p=0,718$).

Quando a presença de vidro fosco foi comparada com a vacinação, não houve diferença significativa entre pacientes vacinados e não vacinados que apresentaram esse aspecto ($p=0,254$), nem entre pacientes vacinados e não vacinados de cada variante que o apresentaram ($p=0,072$). Não houve significância estatística entre o vidro fosco e a presença de comorbidades (Tabela 4).

Um dos aspectos preditivos de prognóstico é o período de internamento, esse pode ser avaliado de acordo com o número de dias em que o paciente ficou internado no hospital. A diferença no valor do período de internamento dos pacientes entre as duas variantes não foi significativa ($p=0,468$).

Além disso, o número de óbitos de acordo com o tempo de internamento de cada variante também não apresentou diferença significativa ($p=0,915$).

Outro preditor de prognóstico é a necessidade de intubação orotraqueal (IOT) durante o internamento, o presente estudo não verificou diferença significativa entre a necessidade de IOT em pacientes internados infectados com a variante delta e com a variante ômicron ($p=0,254$).

DISCUSSÃO

Apesar de Nyberg et al. (2022)⁷ mostrarem em seu estudo que a variante ômicron leva a um quadro infeccioso mais leve quando comparado à variante delta, o presente estudo não mostrou diferença significativa entre o tempo de internamento e a necessidade de intubação orotraqueal, dois fatores sugestivos de gravidade, entre os pacientes infectados pelas duas variantes. Contudo, ao se analisar o comprometimento pulmonar entre os indivíduos internados, a apresentação de opacidades em vidro fosco observadas na tomografia de tórax foi mais frequente nos infectados pela variante delta corroborando os dados apresentados na literatura^{2,8-13}.

Quando se analisam os sintomas apresentados no momento da internação os resultados demonstram que houve diferença significativa apenas para a tosse na variante delta, discordando do estudo de Cepeda et al. (2022)¹⁴, que destaca a tosse e a perda de olfato como sintomas menos prevalentes na variante delta, enquanto os mais frequentes seriam dor de cabeça, dor de garganta, secreção nasal e febre. Ainda segundo os autores, em relação à variante ômicron, os sintomas mais frequentes são calafrios, mialgia, febre, tosse, odinofagia, cefaleia e taquicardia, enquanto nesse estudo foram dispneia, tosse, astenia e febre.

Um dado interessante e alarmante que apresentou relevância significativa no presente estudo foi a obesidade entre as mulheres. Estudos indicam que a associação da obesidade à outras doenças, como a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, apresentam-se como fator de risco para um desfecho desfavorável¹⁵, e a associação da obesidade com outras comorbidades aumenta o risco de letalidade, hospitalização e pneumonia confirmada, segundo Gonçalves et al. (2022)¹⁶, muito embora o sexo de maior risco, de acordo com o estudo, fosse o masculino.

Tabela 3. Número de pacientes por sintomas apresentados.

Sintomas	Delta	Ômicron	%Delta	%Ômicron	p
Náuseas	11	5	7,6%	6,9%	0,864
Vômito	14	4	9,7%	5,6%	0,302
Diarreia	16	4	11,0%	5,6%	0,188
Dor abdominal	10	3	6,9%	4,2%	0,424
Astenia/parestesia	27	16	18,6%	22,2%	0,530
Dispneia	63	24	43,4%	33,3%	0,152
Dessaturação	36	13	24,8%	18,1%	0,261
Tosse	59	19	40,7%	26,4%	0,038*
Febre	40	14	27,6%	19,4%	0,191
Cefaleia	16	8	11,0%	11,1%	0,986
Coriza	8	7	5,5%	9,7%	0,250
Mialgia	27	10	18,6%	13,9%	0,382
Confusão	9	5	6,2%	6,9%	0,835
Taquipneia	7	3	4,8%	4,2%	0,826

Legenda: * Diferença significativa – p menor que 0,05.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 4. Prevalência de aspecto vidro fosco na tomografia de tórax por variante e sua relação com as comorbidades.

VIDRO FOSCO	DELTA	ÔMICRON	%DELTA	%ÔMICRON
Não	73	51	50%	74%
Sim	72	18	50%	26%
Total	145	69		

VIDRO FOSCO

Comorbidade	Não	Sim	%NÃO	%Sim	<i>p</i>
HAS	62	40	50%	44%	0,411
DM	37	23	30%	25%	0,483
Obesidade	11	10	9%	11%	0,591
Hipotireoidismo	12	10	10%	11%	0,738
DRC	9	11	7%	12%	0,221
Doença respiratória	15	13	12%	14%	0,621
Doença cardíaca	11	7	9%	8%	0,771
Doença vascular	16	5	13%	5%	0,073
Outra	19	11	15%	12%	0,513
Nenhuma comorbidade	21	17	17%	19%	0,719

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Assim como outros estudos^{7,9}, a presente pesquisa constatou uma prevalência de HAS e de DM para ambos os sexos¹⁷ e, corroborando com o estudo de Colnago et al. (2022)¹⁷, houve predomínio de idosos infectados com a variante ômicron, o que pode estar relacionado à queda nas medidas de isolamento social que ocorreu, principalmente, devido ao avanço da vacinação nesse período.

O presente estudo não apontou diferença significativa em relação ao tempo de internamento entre pacientes infectados pelas duas variantes, o que contradiz o estudo de Peralta-Santos et al. (2022)¹⁸ que relataram que a variante ômicron foi associada a um menor tempo de internamento, assim como menor risco de hospitalização.

Ainda, o presente estudo não mostrou diferença significativa em relação ao número de óbitos e vacinação, apesar de que muitas pesquisas indicam que a vacinação teve papel importante na queda do número de óbitos, bem como no número de internamentos, além de frear o desfecho pandêmico, uma vez que, após a vacinação, a variante ômicron teve suas mutações diminuídas pela não reinfeção dos pacientes pelo vírus.

Além disso, as comorbidades mais presentes em pacientes internados foram HAS e DM em ambos os sexos, o que permite inferir que é necessário observar essas populações, priorizando-as nas campanhas de prevenção e de promoção à saúde. Deve-se atentar também à ocorrência de obesidade, uma vez que essa comorbidade tem aumentado significativamente na atualidade tornando-se um problema de saúde pública, sendo um fator de risco tanto para outras doenças quanto para o desfecho ruim em casos de internamento e necessidade de terapia intensiva em pacientes com SARS-CoV-2.

Apesar dos dados do presente estudo terem sido coletados em intervalos de tempo similares, a quantidade de pacientes

infectados pela variante delta (n=145) foi mais que o dobro da quantidade de pacientes infectados por ômicron (n=72) internados. Isto pode representar um fator importante da vacinação em reduzir os casos de COVID-19, já que no período de coletas em que os pacientes apresentaram a variante ômicron muitos já estavam vacinados com mais doses da vacina, o que poderia demonstrar a eficácia dessa no combate à pandemia.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, entre os 219 pacientes analisados, 66% apresentaram a variante delta, 33% ômicron e 1% apresentou resultado inconclusivo, não havendo diferença significativa no número de internados infectados pelas variantes delta e ômicron.

A respeito do quadro clínico, pacientes infectados pela variante delta apresentaram maior prevalência de vidro fosco, quando comparados aos infectados pela variante omicron, o que corrobora com os dados na literatura de pior prognóstico para infecção por delta.

Relacionado à mortalidade, 77 do total de pacientes foram a óbito, 53 infectados com a variante delta e 24 com a variante ômicron, porém não houve diferença significativa entre o número de óbitos entre as duas variantes, podendo demonstrar uma insignificância na relação entre mortalidade e variante.

Ademais, dentre os sintomas relatados apenas 1 dos 14 apresentou-se significativamente mais prevalente em pacientes com a variante delta, diferentemente do que diz a literatura.

Por fim, os dois principais preditores de prognóstico analisados foram tempo de internamento e necessidade de IOT, ambos quando comparados às duas variantes apresentaram diferenças de valor insignificantes, tendo o período de internamento e a necessidade de IOT.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Estephani et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita a seguir. Maria Cecília Neves Estephani e Laura Dos Anjos Bastos: Desenho do estudo, Aquisição e interpretação dos dados, Redação e revisão do manuscrito - Naiara Bozza Pegoraro: Redação e revisão do manuscrito - Eduardo Bolicenha Simm: Aquisição e interpretação dos dados, Análise dos dados, Aprovação da versão final - João Otavio Ribas Zahdi, Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot e Jaqueline Carvalho de Oliveira: Aquisição e interpretação dos dados, Revisão do manuscrito, Aprovação da versão final - Camila Nemetz Kohler: Redação e revisão do manuscrito, Aprovação da versão final - Liya Regina Mikami: Desenho do estudo, Proposta do estudo, Redação e revisão do manuscrito, Aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Belasco AGS, Fonseca CD. Coronavirus 2020. *Rev Bras Enferm.* 2022;73(2):e2020n2. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Excesso de mortalidade associado à pandemia de COVID-19 foi de 14,9 milhões em 2020 e 2021 - OPAS/OMS [Internet]. Genebra: OPAS/OMS; 2021; [acesso em 2022 Nov 04]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2022-excesso-mortalidade-associado-pandemia-covid-19-foi-149-milhoes-em-2020-e-2021>
3. Nogueira JVD. Conhecendo a origem do SARS-CoV-2 (COVID 19). *RESMA* [Internet]. 2020 Out; [citado 2022 Nov 09]; 11(2):115-24. Disponível em: <https://desafioonline.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/10321>
4. Morais VN, Dias FCB, Santana TBA, Maciel LG, Souza YC, Mescoloti AA, et al. Doença pelo coronavírus 2019: uma revisão sistemática. *Desafios.* 2021 Mar;8(1):1-17.
5. Vogels CBF, Brito AF, Wylie AL, Fauver JR, Ott IM, Kalimich CC, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nat Microbiol.* 2020 Out;5(10):1299-305. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0761-6>
6. Adamoski D, Baura VA, Rodrigues AC, Royer CA, Aoki MN, Tschá MK, et al. SARS-CoV-2 delta and omicron variants surge in Curitiba, southern Brazil, and its impact on overall COVID-19 lethality. *Viruses.* 2022 Abr;14(4):809.
7. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2022 Abr; [citado 2022 Nov 09]; 399(10332):1303-12.
8. Juliano AD. Trends in disease severity and health care utilization during the early omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods — United States, December 2020-January 2022. *MWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2022; [citado 2022 Nov 09]; 71(1):146-52. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e4.htm?s_cid=mm7104e4_w
9. Ferreira AT, Mendes ET, Santos NMS, Silva MFN, Garcia MT, Resende MR, et al. Mudança no perfil clínico, epidemiológico e de prognóstico dos pacientes com COVID-19 internados em Hospital universitário no período pandêmico. *Braz J Infect Dis.* 2022 Set;26:102449.
10. Cruz MKA. Variantes de preocupação do Covid-19 e as mutações na proteína de pico S. [dissertação]. Brasília (DF): Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Faculdade de Farmácia (UNICEPLAC); 2022; [acesso em 2022 Nov 04]; Disponível em: <https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/1900>
11. Sánchez VN, Cinza SS, Portela RM. Reinfection by the Omicron variant in patients previously infected with the Delta variant of the SARS-CoV-2 coronavirus: an increasingly frequent reality in Primary Care. *Semerger.* 2022 Ago;48(5):e35-e6.
12. Callaway E, Ledford H. How bad is omicron? What scientists know so far. *Nature* [Internet]. 2021 Dez; [citado 2022 Nov 09]; 600:197-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03614-z>
13. Askani E, Mueller-Peltzer K, Madrid J, Knoke M, Hasic D, Bamberg F, et al. Computed tomographic imaging features of COVID-19 pneumonia caused by the delta (B.1.617.2) and omicron (B.1.1.529) variant in a German nested cohort pilot study group. *Tomography* [Internet]. 2022 Out; [citado 2022 Nov 9]; 8(5):2435-49. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2379-139X/8/5/202/htm>
14. Cepeda MLL, López LKS, Cárdenas GAZ. Variantes de COVID-19 predominates en Ecuador y sus síntomas asociados. *Universidad y Sociedad.* 2022;14(Supl 3):93-104.
15. Kader RL, Amaro MP, Oliveira GMV, Rodrigues HC, Leon SVA, Nouer S, et al. Perfil da COVID-19 em indivíduos com sobrepeso/obesidade em hospital terciário. *Braz J Infect Dis.* 2022 Jan;26:101810.
16. Gonçalves LF, Delevatti RS, Haas P. Associação da obesidade com mortes por COVID-19: uma revisão narrativa. *Rev Neurociênc* [Internet]. 2022 Ago; [citado 2022 Nov 5]; 30:1-22. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12998/10087>
17. Colnago M, Benvenuto GA, Casaca W, Negri RG, Fernandes EG, Cuminato JA. Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 during the omicron wave in Brazil. *Bioengineering* (Basel). 2022 Out;9(10):584.
18. Peralta-Santos A, Rodrigues EF, Moreno J, Ricoca V, Casaca P, Fernandes E, et al. Omicron (BA.1) SARS-CoV-2 variant is associated with reduced risk of hospitalization and length of stay compared with Delta (B.1.617.2). *medRxiv.* 2022 Jan 23; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.01.20.22269406>