



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Micheli Pronunciate

**A dinâmica temporal da pandemia de COVID-19 no
estado de São Paulo, Brasil: um estudo de séries
temporais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu

2024

Micheli Pronunciate

A dinâmica temporal da pandemia de COVID-19
no estado de São Paulo, Brasil: um estudo de
séries temporais

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora
em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pronunciate, Micheli.

A dinâmica temporal da pandemia de COVID-19 no estado de São Paulo, Brasil : um estudo de séries temporais / Micheli Pronunciate. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40101096

1. Pandemias. 2. COVID-19 (Doença). 3. São Paulo (Estado). 4. Perfil de saúde. 5. Análise espacial (Estatística).

Palavras-chave: COVID-19; Dispersão hierárquica; SARS-CoV-2; Séries temporais; Variantes de preocupação.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MICHELI PRONUNCIATE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 10 dias do mês de abril do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Sala de Reuniões do Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MICHELI PRONUNCIATE, intitulada **A pandemia de COVID-19 no estado de São Paulo, Brasil: um estudo de séries temporais**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ADRIANO DIAS (Participação Presencial) do(a) Depto. de Saúde Pública / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MARCOS BOULOS (Participação Virtual) do(a) Depto de Moléstias Infecciosas e Parasitárias / FM/São Paulo - USP, Prof. Dr. ELISEU ALVES WALDMAN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Epidemiologia / FSP/São Paulo - USP, Profa. Dra. MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FCM/Campinas - Unicamp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA

Dedicatória

Dedico esse trabalho à minha família que
sempre me apoiou em todas as decisões que
tomei ao longo da minha carreira.

Dedico especialmente à minha mãe, Leuza (*in
memoriam*), que mesmo não estando mais nesse
mundo, permanece comigo todos os dias.

Dedico também à todas as famílias que
perderem um ente querido durante a pandemia de

COVID-19.

Agradecimento

Primeiramente, agradeço à Deus pela vida, pela coragem e força para buscar a realização dos meus sonhos, e por sempre ser um refúgio nos momentos em que mais precisei.

Agradeço à minha família pelo apoio durante esse processo. Aos meus pais, José e Leuza (*in memoriam*) pelo esforço e dedicação durante a minha criação, por me ensinarem, através de seus exemplos, o valor da vida. Às minhas irmãs, Shirlei e Sirlene, pela amizade, amor e vida que compartilhamos. Nossos momentos e risadas juntas sempre são os melhores. Aos meus cunhados, Jonatas e Almir, por sempre cuidarem de mim como uma irmã. Aos meus sobrinhos, Gabrielle, Daniel e Heliza, vocês sempre são um ponto de luz em minha vida.

Agradeço ao Professor Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, por confiar a mim a realização desse projeto. Agradeço a paciência, orientação em todo esse processo e ensinamentos dentro da área. Levo para a vida, seu exemplo de profissionalismo e de pesquisador. Obrigada por tudo!

Agradeço à Professora Dr^a. Rejane Maria Tommazine Grotto, por abrir as portas do Laboratório de Biologia Molecular para mim e por me aceitar em sua equipe. Sou grata também aos demais funcionários do laboratório (Maércio, Gabi, Renata, Regina, Amanda, Lia, Rosana, Leo, Fabi, Duda e Mari) por terem me recebido e pela paciência ao me ensinarem o que sabem. Cresci muito aprendendo com vocês.

Agradeço em especial à amiga, Milena, por todos os anos de amizade e cumplicidade.

A você, que foi a maior incentivadora do meu ingresso no doutorado, obrigada por sempre me ouvir, por acreditar em mim e comemorar comigo minhas conquistas. Obrigada por todas nossas conversas acompanhadas de um bolo e café quentinho.

Agradeço à CAPES pelo auxílio financeiro, o qual me permitiu escolher como trilhar esse caminho.

Agradeço ao Departamento de Doenças Tropicais, em especial ao Júlio e Michelle, pela gentileza e atenção todas as vezes que os encontrei.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, por todos os ensinamentos e por transmitirem seus conhecimentos dentro e fora da sala de aula.

Agradeço aos membros da banca examinadora da minha defesa: Prof. Drº Eliseu Alves Waldman, Prof. Drº Marcos Boulos, Prof.ª Drª Mariângela Ribeiro Resende e Prof. Drº Adriano Dias. Pela disposição e tempo para participarem desse momento e torná-lo em momentos de grande aprendizado. Agradeço suas valiosas contribuições para esse trabalho.

Às pessoas aqui citadas, obrigada por fazerem parte desse pedaço da minha história. Desejo a cada um, uma vida cheia de realizações e sucesso.

Epígrafe

"O homem não é outra coisa, se não o que faz de si mesmo."

-Jean Paul Sartre

Resumo

O primeiro caso de COVID-19 identificado no Brasil, foi na capital do estado de São Paulo, se espalhando dentro e para fora do estado através das rotas de transporte rodoviário. Internamente, a dispersão seguiu a hierarquia territorial, alcançando municípios de maior influência econômica e densidade, seguindo para os que lhe são adjacentes ou dependentes. Devido a isso, a divisão do estado em Diretorias Regionais de Saúde, pode ser falho na representação das interações entre as cidades, dificultando a distribuição dos serviços de saúde de modo equitativo. Assim, objetivamos caracterizar a dinâmica da dispersão da infecção por SARS-CoV-2 no estado de São Paulo, seguindo a hierárquica territorial. Realizamos um estudo ecológico, observando o número de casos, internações e óbitos em cada município do estado de São Paulo entre os anos de 2020-2022 e o total acumulado no período de prevalência de cada variante. Submetemos os dados a análises de série temporal interrompida e JoinPont Regression, bem como análise de risco relativo. Nossos dados revelaram que, comparativamente, a Região Metropolitana do estado esteve sob menor risco exceto no primeiro ano da pandemia. Após esse período, a infecção predominou os municípios do interior do estado, mantendo taxas de incidência mais elevadas em municípios de

maior classificação. Enquanto isso, as maiores taxas de mortalidade se moviam para municípios de classificações mais baixas com o passar do tempo. A inserção de novas variantes influenciou a curva de notificações de forma semelhante em todo estado. Entretanto, as mudanças de tendências identificadas, aconteceram de forma sucessiva entre as categorias e acompanharam a hierarquia das categorias municipais. Dados da literatura apontam as medidas de mitigação adotadas pelo governo estadual, a vacinação e o cenário político no país, como fatores que afetaram positiva ou negativamente a dinâmica da pandemia no estado de São Paulo. Assim, a hierarquia territorial, demonstra ser um fator importante e que não deve ser negligenciado quer seja no manejo de doenças infecciosas como a COVID-19, ou na distribuição de serviços de saúde.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Variantes de preocupação; Séries Temporais; Dispersão Hierárquica; São Paulo

Abstract

The first case of COVID-19 identified in Brazil occurred in the capital of the state of São Paulo, spreading within and outside the state through road transport routes. Internally, dispersion followed the territorial hierarchy, reaching municipalities with greater economic influence and density, moving on to those adjacent or dependent on them. Due to this, the division of the state into Regional Health Directorates may fail to represent interactions between cities, making it difficult to distribute health services in an equitable manner. Thus, we aimed to characterize the dynamics of the spread of SARS-CoV-2 infection in the state of São Paulo, following the territorial hierarchy. We carried out an ecological study, observing the number of cases, hospitalizations and deaths in each municipality in the state of São Paulo between the years 2020-2022 and the total accumulated during the period of prevalence of each variant. We subjected the data to interrupted time series and JoinPoint Regression analyses, as well as relative risk analysis. Our data revealed that, comparatively, the Metropolitan Region of the state was at lower risk except in the first year of the pandemic. After this period, the infection predominated in municipalities in the interior of the state, maintaining higher incidence rates in municipalities with higher classification. Meanwhile, the highest death rates

moved to lower-ranked counties over time. The insertion of new variants influenced the notification curve in a similar way across the state. However, the changes in trends identified occurred successively between categories and followed the hierarchy of municipal categories. Data from the literature point to the mitigation measures adopted by the state government, vaccination and the political scenario in the country, as factors that positively or negatively affected the dynamics of the pandemic in the state of São Paulo. Thus, the territorial hierarchy proves to be an important factor that should not be neglected, whether in the management of infectious diseases such as COVID-19, or in the distribution of health services.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Variants of Concern; Temporal Series; Hierarchical dispersion; São Paulo state

Lista de figuras

Figura 1. Entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.....	19
Figura 2. Resposta imune do hospedeiro à infecção por SARS-CoV-2	24
Figura 3. Modelos de difusão espacial	27
Figura 4. Modelos de impacto em series temporais interrompidas.....	35
Figura 5. Divisão hierárquica dos municípios no estado de São Paulo.....	41
Figura 6. Período de predominância das variantes que circularam no estado de São Paulo.....	44
Figura 7. Gráficos das análises de séries temporais de casos, internações e óbitos por JoinPoint Regression.....	47
Figura 8. Gráficos da análise de séries temporais interrompidas para casos, internações e óbitos nas diferentes categorias de municípios.....	53

Lista de tabelas

Tabela 1 - Aspectos socioeconômicos e demográficos das categorias territoriais no estado de São Paulo.....	41
Tabela 2- Risco relativo para ocorrência de casos por COVID-19 e taxas de incidência.....	49
Tabela 3- Risco relativo para ocorrência de internação por COVID-19 e total de internações por categoria.....	50
Tabela 4- Risco relativo para ocorrência de óbitos por COVID-19 e taxas de mortalidade.....	51

Sumário

1.Introdução.....	11
1.1. Uma breve história sobre Geografia da Saúde.....	11
1.2. SARS-CoV-2: origem e aspectos genéticos.....	17
1.2.1. A COVID-19: patologia e aspectos e clínicos.....	21
1.3. Modelos de dispersão espacial das doenças.....	25
1.3.1. Rotas de dispersão da COVID-19: da China ao Brasil.....	27
1.3.2. Disseminação da COVID-19 no estado de São Paulo.....	30
1.4. Séries temporais para estudos epidemiológicos.....	32
2. Justificativa do estudo.....	37
3. Objetivos.....	38
3.1. Objetivos específicos.....	38
4. Metodologia.....	39
4.1. Delineamento do estudo e coleta de dados.....	39
4.1.1. Tratamento dos dados.....	42
4.2. Análise estatística.....	42
4.2.1. Análise de regressão de JoinPoint.....	42
4.2.2. Avaliação de risco relativo.....	43
4.2.3. Análise de Séries Temporais Interrompidas.....	44
5.Resultados.....	46
5.1. Identificação de mudanças. na tendencia por análise de JoinPoint.....	46
5.2. Análise de risco relativo.....	48
5.3. Análise de Séries Temporais Interrompidas.....	52
6. Discussão.....	55
7. Conclusão.....	66
8. Bibliografia.....	68
Apêndice.....	86
Apêndice 1- Gráficos das séries temporais por Join Point Regression.....	87
Apêndice 2 - Gráficos das séries temporais interrompidas	88

1. INTRODUÇÃO

1.1. Uma breve história sobre Geografia da Saúde

A introdução do conceito de lugar na Medicina, data da antiguidade e tem como marco o trabalho *"No Ar, Nas Águas e Lugares"* (400aC) do médico grego Hipócrates. Sua crença justificava o aparecimento de doenças devido às mudanças sazonais do clima e dos ventos (1). Esse pensamento – reiterado com a teoria miasmática - perdurou até o século XIX.

Até as décadas finais do século XIX, a Teoria Miasmática prevaleceu como argumento para a ocorrência de doenças transmissíveis ou epidêmicas. Para essa, as doenças eram produzidas localmente devido ao clima, fatores meteorológicos e topográficos, transformações químicas da putrefação de tecidos mortos e vegetais que alteravam a qualidade do ar (2). Assim, ao longo desse período, as doenças foram associadas à sujeira presente em aglomerados urbanos. O processo saúde-doença era então explicado por uma síntese entre medicina e conhecimentos ambientais (3).

Esse entrelaçamento empírico entre a medicina e a geografia, foi registrado em vários momentos da história. Por exemplo, os relatórios descrevendo as terras recém conquistadas dos trópicos, durante o século XVI (4), que detalhavam clima, meio ambiente e doenças que afetavam esses lugares. Outro trabalho de destaque é o Atlas da Geografia Médica (5) que representa a época pelo seu valor informativo e ilustrativo da espacialização de diversas doenças nos trópicos. Outro marco, foi o trabalho de Leonhard

Ludwig Finke, no século XVIII (6). Nele, o termo Geografia Médica – mais tarde nomeada Geografia da Saúde - foi utilizado pela primeira vez para descrevê-la e definir seus campos de estudo: a geografia das doenças, a geografia da nutrição e a geografia do cuidado em saúde.

Os primeiros trabalhos desenhados para propósitos de saúde pública, são do fim do século XVIII e começo do século XIX, focados nas epidemias de Febre Amarela em Nova York (7), Filadélfia (8) e Nova Orleans (9). O trabalho mais representativo da época, sobre a cólera em Londres no ano de 1854, foi conduzido por John Snow (10). O estudo cartográfico no centro de Londres, que contava com 14.600 mortes devido a uma doença, mostrou que as mesmas se concentravam nas proximidades da bomba d'água de Broad Street. Embasado em suas análises, Snow supôs que a transmissão ocorria por meio da água captada pelos moradores no local e pediu a remoção da bomba e seu fechamento, o que refletiu na rápida redução da epidemia. Tão importante quanto, são os trabalhos de Heirich Berghaus [1852; (11)], Jacques May [1958; (12)] e Rondenwaldt & Jusatz [1961; (13)], todos publicados como estudos cartográficos ou atlas de diversas doenças ao redor do mundo.

Em meados do século XIX, os estudos em saúde deixaram de se concentrar na geografia, devido a descoberta da bactéria por Moris Pasteur (1842-1895) e Robert Koch (1843-1910). A Teoria Bacteriana, impulsionou a mudança de foco do meio ambiente, como principal fonte da etiologia das doenças, para o corpo humano (14). No entanto, a busca por redes de

causalidade para diversas doenças permitiu o reestabelecimento da conexão entre a Geografia e a Medicina, particularmente com a Epidemiologia (15).

Na década de 1970, Pavlovsky estabeleceu o paradigma da Tríade Ecológica (hospedeiro-agente-ambiente), que aborda aspectos ambientais no desenvolvimento de doenças e define conceitos como a circulação do agente no ambiente natural e a formação do complexo agente-ambiente (16). Na mesma época, Max Sorre propôs o conceito de Complexo Patogênico atribuindo a ocorrência das doenças infecciosas não só ao homem ou ao agente patogênico, mas também vetores e outros seres que condicionam ou comprometem sua existência (17).

A criação da Organização Mundial da Saúde, suscitou pensamentos inovadores da filosofia da saúde e abriram novas perspectivas para a geografia Médica. A nova definição de saúde como um “estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de infecções ou doenças”, e a influência do teórico social Foucault instigaram diversos geógrafos a buscarem novas epistemologias da geografia médica partindo de um ponto de vista social (18–21).

Em vista das mudanças e inserção de conceitos ocorridos, o termo Geografia da Saúde (1976), passa a ser utilizado compreendendo a geografia das doenças e a geografia dos serviços de saúde (22). É inserida, então, como uma subdisciplina da Geografia Humana que se concentra na interação entre pessoas e meio ambiente (23). Vendo a saúde de uma perspectiva holística

compreendendo sociedade, o espaço, o conceito e papel de lugar, localização e geografia em saúde, bem-estar e doença. Além disso, Geografia da Saúde explora os contextos social, cultural e político da saúde dentro de uma estrutura organizacional (24). Em outras palavras, a disciplina se dedica ao entendimento do papel do lugar no processo saúde-doença e o contexto em que ocorrem os problemas de saúde. Esse processo acontece através de uma perspectiva macroscópica que permite compreender a dinâmica do processo saúde-doença e doença-cuidados de saúde (25).

Para Gesler (1986), a Geografia da Saúde abrange a descrição de padrões espaciais e fatores associados à morbidade, mortalidade, difusão e etiologia da doença. Além disso, engloba a distribuição espacial, localização, difusão e regionalização dos recursos de saúde, acesso e utilização de recursos e fatores relacionados com a sua distribuição e utilização. Por fim, estuda ainda os aspectos espaciais das interações entre doenças e prestação de serviços e pode contemplar outras áreas de acordo com a necessidade do pesquisador (26).

À medida que a Medicina incorporava conceitos geográficos aos seus estudos, ao longo dos anos foram surgindo ideias divergentes sobre o escopo da Geografia da Saúde e a real necessidade de adoção do novo termo (22,27,28). Um grande volume de pesquisas começou, então, a se concentrar em questões de saúde pública (29). Essa mudança ocorreu principalmente na forma de consumo de saúde e nos parâmetros da vida e saúde humana (30).

Em termos práticos, as mudanças ocorridas na Geografia Médica e que se abriram para a Geografia da Saúde foram: (i) a mudança da análise espacial para a análise do lugar e dos processos de lugar; (ii) o uso explícito de teorias para dar sentido aos dados sobre saúde e local e (iii) a tendência para uma visão mais crítica das disparidades em saúde, das desigualdades sistemáticas e das forças que as moldam ou as causam.

Conforme o mundo se globalizava, a saúde pública seguiu seus passos com o advento das inovações tecnológicas. A aceleração da urbanização e a dispersão de doenças como a AIDS/HIV, no século XX, embasaram a necessidade de usar modelos que enfatizem a interação social como meio de propagação de uma pandemia/epidemia.

A complexidade dos sistemas ecológicos e sociais contemporâneos, exigiu a incorporação de conceitos-chaves de organização espacial e dinâmica socioespacial em estudos sobre a distribuição de doenças (24). As análises realizadas pela Geografia da Saúde, então, passaram a focar na difusão e análise espacial da doença, sendo essa um meio de relacionar dados estatísticos com eventos espaciais para entender e caracterizar um padrão espacial (31). Isso permite a identificação de possíveis grupamentos sob maior risco para determinada infecção, enquanto auxilia a determinar o ponto de origem e local passível de ação para mitigar a dispersão em grande escala. A exemplo, o estudo de Suchar et al (32) na primeira parte da epidemia de Ebola, na África, os casos estavam agrupados próximos ao ponto de origem do surto, apontando

uma oportunidade de contingenciamento caso medidas fossem tomadas. Semelhantemente, o trabalho de Gleason et al. (33), apontou a importância de intervenções em saúde pública em vilarejos mais populosos, visto que seus dados demonstraram que o risco de aquisição de Ebola, crescia 4% a cada membro inserido em um grupo familiar.

Já durante a pandemia de H1N1, quando o vírus da Influenza matou mais de 18.000 pessoas ao redor do mundo, estudos relacionados à análise espacial da doença colaboraram para identificar a localização do foco inicial e a forma de disseminação pelos territórios estudados (via aeroportos e rodovias), além de identificar os fatores socioeconômicos ou demográficos associados à maior incidência da gripe (34–36). Como demonstrado por Kriging, em Changsha, China, os hotspots da infecção se encontravam próximos ao centro da cidade. O estudo ainda apontava a densidade populacional, acessibilidade ao transporte, hospital e escolas secundárias representavam risco geográfico com correlação positiva com a incidência de H1N1 durante a epidemia de 2014. Em outro estudo, mostrou a taxa de propagação lenta devido à ausência de transmissão aérea, concluindo que a transmissão pessoa-pessoa era o meio de difusão inicialmente. Em todos esses estudos, o padrão espacial dos casos e a relação entre a dispersão e fluxo humano, forneceram informações de grande importância para a tomada de decisão de gestores da saúde.

Atualmente, a pandemia de causada pelo SARS-CoV-2, levou à extensa

exploração de metodologias inerentes à Geografia da Saúde para entender e conter a dispersão do vírus. Abordagens como o mapeamento da distribuição de casos, dos serviços de saúde e de territórios vulneráveis, embasaram tomadas de decisões dos gestores de saúde em todo o mundo. O trabalho de Tang et al. (37), por exemplo, demonstrou que as cidades adjacentes a Wuhan, foram as mais afetadas pela infecção. Ainda, usando geolocalização, foi possível entender que a disposição dessas cidades em relação ao local inicial, permitiu a dispersão do vírus por contiguidade, uma característica típica em áreas de conurbação.

Para além do registro cartográfico da doença, a Geografia da Saúde se preocupou com outras discussões relevantes para o enfrentamento da pandemia. Temas como a importância das redes e regiões para a espacialização da COVID-19, o impacto da pandemia nas políticas públicas e seus reflexos no espaço geográfico, bem como as políticas de enfrentamento em diversas escalas, ganharam o foco da disciplina (38). Nas sessões a seguir, serão abordados a epidemiologia e etiologia da infecção causada pelo SARS-COV-2, bem como o emprego da Geografia da Saúde para compreensão da pandemia.

1.2. SARS-CoV-2: origem e aspectos genéticos

COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*) é a designação dada ao agravo respiratório devido a infecção por SARS-CoV-2 [do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*; (39)]. Um vírus do subgrupo beta da

família *Coronaviridae*, reportado pela primeira vez na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, como causador de uma pneumonia de etiologia desconhecida (40).

Previamente à sua descoberta, há registro de outros 6 coronavírus capazes de infectar o ser humano, causando sintomas gripais. Os alfa-coronavírus HCoV-NL63, HCoV-229E e os beta-coronavírus HCoV-OC43 e HKU1, normalmente infectam o trato respiratório superior e causam resfriados ou gripes leves em indivíduos imunocompetentes (41). Outros dois beta-coronavírus, foram responsáveis por pandemias nas últimas décadas. O SARS-CoV, foi responsável pela epidemia ocorrida entre 2002 e 2003 iniciada na China. Com uma taxa de mortalidade de 10%, infectou mais de 8.000 pessoas e vitimou 805 (42). Já o MERS-CoV (do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) causou uma pandemia que se iniciou na Jordânia e na Arábia Saudita em 2012, infectando 2.494 pessoas e levando 858 pacientes a óbitos (43).

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus identificado capaz de infectar o ser humano. Descrito como um vírus de RNA de fita simples e polaridade positiva, com um genoma de aproximadamente 30 mil pares de bases que codificam 29 proteínas virais, tem 79% de identidade genômica compatível com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV (44). Possui as proteínas S (spike) e N (nucleocapsídeo), importantes tanto no processo de infecção quanto no de detecção do vírus. A proteína S está ancorada no envelope do nucleocapsídeo

e contém o domínio de ligação ao receptor (RBD; do inglês *Receptor Binding Domain*), mediando a interação entre a partícula viral e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) da célula hospedeira [Figura 1; (45)].

A ECA-2 também pode ser clivada por uma metaloproteínase (ADAM-17) e sua forma solúvel interceptar a entrada do vírus por fusão de membranas. Porém, a sequência de aminoácidos diverge daquela encontrada no SARS-CoV, fazendo com que o SARS-CoV-2 tenha maior afinidade na ligação com a célula humana. A proteína N, se associa ao RNA genômico do vírus para formar o nucleocapsídeo e está envolvida na síntese e tradução do RNA. Além disso, ao se associar com a proteína M (membrana; abundante no envelope e atua na montagem das partículas virais), auxilia na estabilização do nucleocapsídeo (46,47).

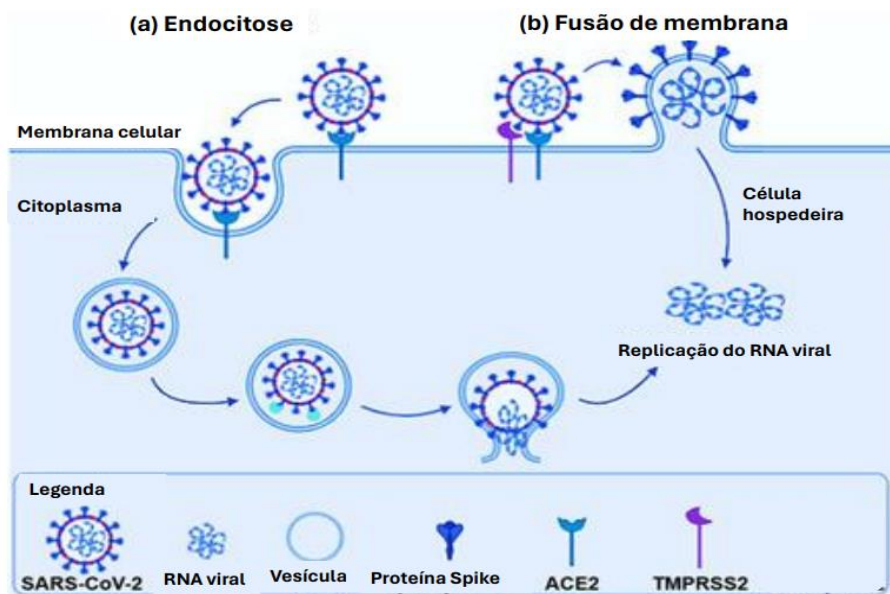


Figura 1. Entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. A entrada pode ocorrer por interação entre a proteína S e a ECA-2, ou pela fusão de membranas mediada pela ação de uma metaloproteínase. Adaptado de Pislar et al., Plos Pathogens, 2020. (48)

Devido ao processo de replicação viral, o genoma do SARS-CoV-2, sofreu diversas mutações ao longo do tempo, principalmente na proteína S. Em sua maioria as mutações foram neutras, no entanto, algumas conferiram propriedades químicas diferentes que possibilitaram mudança de comportamento durante a infecção e o surgimento de novas variantes. Por exemplo, as mutações N501Y E484K e K417T presentes na proteína S da variante Gama, deram ao vírus maior transmissibilidade, escape imune e resistência a neutralização por anticorpos, além da possibilidade de reinfeção (49–52). Outro exemplo são as mutações L452R (53) e T478K (54) que conferiram a variante Delta maior afinidade entre o RBD e o receptor da ECA-2.

De acordo com a mudança comportamental do vírus frente ao surgimento de mutações, inserções ou deleções no genoma, as variantes foram classificadas pela Organização Mundial da Saúde [OMS; (55)] em Variantes de Interesse (VOI; lambda e um), Variantes Sob Monitoramento (do inglês, Variant under monitoring; VUM; eta, iota e kappa) e Variantes de Preocupação (do inglês, Variant of Concern; VOC). As VOIs são aquelas que sofreram mutações que modificaram o fenótipo do vírus, foram identificadas como causadora de transmissão comunitária, de múltiplos casos ou de clusters (agrupamentos de casos) de COVID-19 ou foi detectada em vários países. VOCs, são aquelas que causaram aumento de transmissão e/ou virulência, mudança na forma clínica da doença ou for capaz de diminuir a eficácia das medidas de

contenção, do diagnóstico ou de vacinas e terapêutica (56). Nesse grupo se encaixam as variantes Gama (P1), Delta (B.1.1617.2) e Omicron (BA.1; BA.2; BA.4; BA.5; BQ.1), além das variantes Alfa e Beta não discutidas aqui.

1.2.1. A COVID-19: patologia e aspectos clínicos

Os primeiros pacientes acometidos pela COVID-19 na China, manifestaram de desconforto respiratório e/ou dispneia e tinham histórico de exposição ao mercado de frutos do mar [Huanan Seafood Wholesale Market; (40,57)]. Huang et al. (40), descreveu a forma clínica da doença, em 41 pacientes internados em um hospital de Wuhan, China. Os sintomas mais comuns compreendiam febre, tosse, mialgia ou fadiga e mais da metade dos pacientes apresentaram dispneia. Os A duração dos sintomas era de 8 dias em média, o tempo até a internação era 7 dias, para a falta de ar 8 e até o uso de ventilação mecânica ou internação em UTI 10,5 dias.

No início da infecção, as manifestações clínicas da COVID-19 podem se assemelhar aos de outras afecções respiratórias, no entanto pode evoluir para um quadro clínico mais grave, como descrito a seguir. Didaticamente, a apresentação clínica da infecção por SARS-CoV-2, pode ser dividida em três níveis de gravidade: leve, moderada/grave e crítica (49,50). A primeira é caracterizada por febre, tosse seca e fadiga. Esses sintomas podem incluir ainda diarreia, mialgia, cefaleia, dor de garganta, perda de olfato e paladar e coriza. A maior parte dos indivíduos infectados apresentam apenas esses

sintomas. Quando a infecção evolui para a forma grave, as manifestações clínicas compreendem dispneia, taquipneia, queda de saturação de oxigênio e infiltrado pulmonar, visualizado em raio X ou tomografia. Em casos no qual o paciente evolui para o nível mais crítico, os sinais envolvem choque circulatório, falência respiratória e disfunção de vários órgãos (49,50).

De modo geral, mesmo com o surgimento de novas variantes, os sintomas da COVID-19 permaneceram semelhantes. Em decorrência das mutações ocorridas ao longo da pandemia, o SARS-CoV-2 pôde se adaptar melhor ao organismo humano e, em alguns casos, ter maior infectividade e modificar a forma clínica da doença. Estudos apontam diferença na manifestação clínica da doença a depender da variante (58,59). Por exemplo, enquanto na infecção pela variante Gama, febre, tosse seca e fadiga, eram as manifestações comuns, com a Delta, ocorriam cefaleia, dor de garganta, coriza e febre. Já durante a Omicron, houve relatos de cansaço, mialgia, febre, tosse produtiva, odinofagia e cefaleia (58). Outros sintomas menos comuns, como diarreia, taquicardia e indícios de efeito neurológico devido à doença também foram relatados. Esse último também se encaixa em uma outra condição (60,61), onde alguns sintomas da infecção por SARS-CoV-2 persistem por semanas ou meses.

A chamada Síndrome Pós-covid-19 ou COVID-19 longa (62), foi caracterizada como uma condição inflamatória multissistêmica devido a possíveis alterações muscoesqueléticas e neurológicas. Nesse quadro, é

possível que o paciente relate dor crônica, fraqueza muscular, dificuldade para respirar, e fadiga intensa. Pode ocorrer ainda alterações de memória e fadiga mental, transtornos de ansiedade, além de tonturas e dor de cabeça persistente (63).

Quanto a imunopatologia da doença, a resposta do hospedeiro tem papel de suma importância no desenvolvimento e gravidade da COVID-19. Ao infectar a célula, o RBD da proteína S do vírus se liga ao receptor da ECA-2. Essa ligação forma um complexo que, após um processo proteolítico pela protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), ativa a proteína S, desencadeando a resposta imune e iniciando uma cascata inflamatória. As células dendríticas, macrófagos e células *Natural Killer* (NK), iniciam a produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon gama. Essas citocinas, por sua vez, estimulam as células T CD4 a se diferenciarem em células Th1, cuja função é a produção de Interferon gama e TNF- α .

O Interferon gama estimula o padrão de resposta imune Th1, funcionando como ativador de macrófagos e estimula a produção de anticorpos pelos linfócitos B. Clinicamente, esse processo bioquímico se traduz em um padrão de linfopenia com níveis plasmáticos de citocinas elevadas (TNF- α , IL-2, IL-7, IL-10). Pode ocorrer ainda, uma hiperativação imunológica devido aos macrófagos ativados por NK e linfócitos T citotóxicos. Essa condição resulta em produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias que exacerba os mecanismos inflamatórios, conhecida como tempestade de citocinas [Figura

2;(64)].

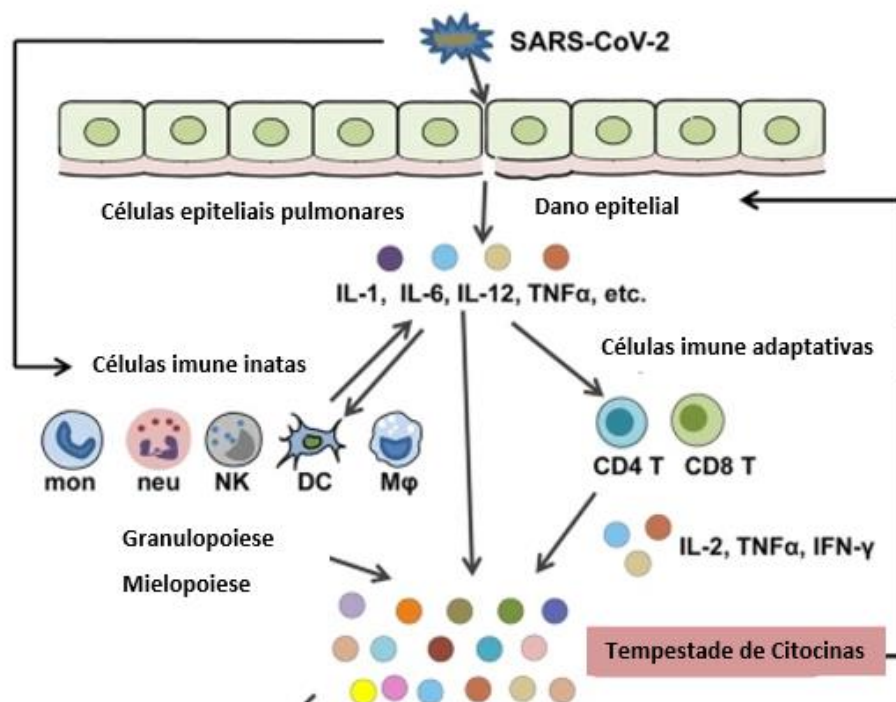


Figura 2. Resposta imune do hospedeiro à infecção por SARS-CoV-2. Adaptado de: Yang L. *Sig Transduct Target Ther*, (2021) [(65)].

Outrossim, em comparação com outro vírus respiratórios, na infecção por SARS-CoV-2, a resposta imunológica do hospedeiro não libera eficientemente interferon (IFN) dos tipos I e II, enquanto induz a liberação de citocinas e quimosinas pró-inflamatórias em níveis altos. Esse fator leva a um estado de replicação viral sustentada, o que culminaria em uma infecção mais grave.

1.3. Modelos de dispersão espacial das doenças infecciosas

O primeiro parecer sobre a aplicação do lugar à epidemiologia, ocorreu em 1930, quando o parasitologista russo Pavlovsky desenvolveu a teoria dos focos naturais de doenças transmissíveis (66). Essa teoria caracteriza a existência de um habitat natural próprio para as doenças, tal como é para as diferentes espécies. Assim, fatores como clima, vegetação e solo favoráveis onde patógenos, vetores e reservatórios formam uma biota característica de uma geografia definida, sem a interferência humana, cooperam para a existência de determinada doença. No entanto, essa teoria recebeu atenção limitada devido a II Guerra Mundial e posterior crescimento urbano, já que paisagens intocadas por ação do homem ou pouco alteradas se tornavam cada vez mais raras. Com o ambiente deixando de ser "natural", o comportamento humano ganhou foco no estudo de doenças infecciosas, sem deixar de dar ao lugar a devida importância na análise (67).

O espaço então passa a ser visto como mutável, recortado e subdividido que surge como base de um sistema de relações determinada pelo meio físico e pela sociedade humana (68). Nesse espaço, a ocorrência de doenças infecciosas passa a ser dependente de interações e comportamentos dos indivíduos que o ocupam. Assim, o arranjo de determinada população, quer seja social, demográfico, cultural ou econômico, modela a ocorrência e dispersão de determinada doença.

Tomando a epidemia de HIV/AIDS no Brasil como exemplo, Barcellos e

Barros (1996), caracterizaram as seguintes formas de dispersão: nas regiões Norte e Nordeste, a dispersão era restrita à metrópole regional e adjacências em padrão de contiguidade; no Sul, a dispersão era mista compreendendo centros metropolitanos e adjacências com expansão para subcentros regionais; no estado de São Paulo, a disseminação ocorria de forma hierarquizada com formação de centros secundários de difusão, além de difusão por contiguidade em torno de metrópoles e centros regionais (69).

O processo de difusão é entendido como uma ação, ou resultado derivado da mesma, de propagação de um fenômeno em um sistema. Esse processo ocorre de forma homogênea independentemente da força que o propulsiona (70). Cliff et al (1981), estabeleceu dois tipos de difusão espacial: por expansão e por realocação. O primeiro ocorre quando o fenômeno observado alcança outras áreas enquanto permanece ou se intensifica na região de origem, enquanto o segundo, quando propagado para outras áreas, deixa a região de origem (71).

A difusão por expansão ainda se subdivide em outras duas categorias. A difusão por contágio ou contiguidade é dependente do contato direto, sendo a distância seu maior influenciador. Assim, ocorre de maneira centrífuga, ou seja, ocorre a partir da região fonte para fora. Esse tipo de difusão ocorre em regiões que tem uma fronteira em comum, em geral em regiões mais próximas aos centros, ou com maior desenvolvimento. As regiões que se caracterizam como contíguas/vizinhas tem maior vantagens de associação e interação, demarcada

por uma fronteira em comum (72). A difusão por expansão também ocorre de modo hierárquico, partindo de um grande centro metropolitano para lugares mais remotos, de classes mais favorecidas para aquelas mais desfavorecidas, ou de maneira inversa (71). A organização espacial nesse caso, não é precisa, ou seja, há cidades que serão mais significativas como receptoras enquanto outras terão papel mais importante como centros difusores. A **figura 3**, exemplifica os tipos de difusão espacial que podem ocorrer.

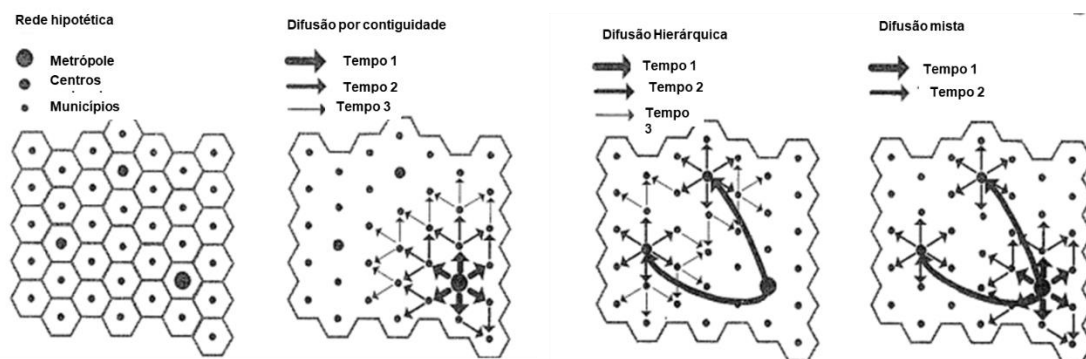


Figura 3. Modelos de difusão espacial. Adaptado de Cliff et al (1981) (71).

1.3.1. Rotas de dispersão da COVID-19: da China ao Brasil

No início do ano de 2020, o vírus causador do surto de pneumonia em Wuhan, foi identificado e inicialmente nomeado 2019-nCoV (73), mais tarde modificado para SARS-CoV-2 (74). Ainda na primeira quinzena de janeiro, houve o primeiro relato da doença fora do território Chines. O caso foi identificado na Tailândia, a paciente era uma viajante chinesa chegando de Wuhan. A transmissão viral continuou a se espalhar, chegando a outros países asiáticos (Japão, Malásia, Coréia do Sul, Singapura, Nepal, Vietnã e Taiwan),

bem como a Austrália e França em um espaço de dez dias (75).

As primeiras mortes por COVID-19, ocorreram no final de janeiro na China. Após isso, o país implantou medidas para contenção da difusão do vírus, tais como quarentena de milhões de pessoas, restrições de viagens em cidades de Hubei e cancelamento de eventos. Ao final do mesmo mês (30 de janeiro de 2020), a infecção causada pelo SARS-CoV-2 foi considerada uma emergência de saúde pública global e em 11 de março, a Organização Mundial da Saúde, a declarou como pandemia. Enquanto isso, o vírus continuava se espalhando por vários continentes, alcançando também as Américas ainda em janeiro. Não muito depois, o Estados Unidos foi considerado o epicentro da pandemia. No final de fevereiro, a Itália relatou o primeiro caso em seu território e, em apenas 24 horas, já contava 36 casos (75).

Poucos dias depois, o primeiro caso foi registrado no Brasil, no estado de São Paulo, região sudeste do país. A inserção do SARS-CoV-2 ocorreu devido a casos importados em várias capitais brasileiras, segundo estimativas de Candido et al. (2020). A capital com maior porcentagem de importações foi São Paulo, seguido pelo Rio de Janeiro e, com menor porcentagem, capitais do nordeste e sul do Brasil (76). De acordo com Pereira et al. (77), após 23 dias da primeira notificação todos os estados brasileiros registraram ao menos um caso da doença.

Análises do destino de voos internacionais, revelaram que em 19 estados brasileiros, a entrada da infecção foi decorrente de viajantes com

histórico de viagem internacional, sendo o regresso proveniente do continente europeu, sobretudo Itália. Já nos outros 8 estados, a identificação do primeiro caso apresentava histórico de voo nacional que, em sua maioria, retornavam do estado de São Paulo (77). Nicolelis et al. (78), demonstrou que a disseminação também ocorria através da malha rodoviária que partia do estado para outras regiões do Brasil. Vinte e seis rodovias foram identificadas como espalhadoras da infecção, contribuindo para aproximadamente 30% da disseminação inicial de COVID-19 no país.

Dentro do estado de São Paulo, os primeiros casos são caracterizados como casos importados, principalmente da Europa, e ocorreram até abril de 2020 (79). Após esse período, com a implementação de medidas restritivas, a disseminação da infecção ocorreu devido à grande transmissão comunitária em todo o país.

Aproximadamente 85% dos casos originais que se espalharam pelo território brasileiro, foram provenientes da capital de São Paulo durante as três primeiras semanas da inserção do SARS-CoV-2 no país (78). Por ser facilmente transmitida pela proximidade entre indivíduos, a infecção causada pelo coronavírus se espalhou rapidamente no país, alcançando mil casos em apenas 17 dias. Internamente, não demorou muito para que o vírus se espalhasse também, alcançando cidades de grande influência no interior em apenas 22 dias (77).

1.3.2. Disseminação da COVID-19 no estado de São Paulo

O estado de São Paulo, localizado na região sudeste do Brasil é o mais populoso e de grande importância econômica no país. Abriga uma população de mais de 46 milhões de pessoas distribuídos em seus 645 municípios que diferem nas características populacionais, econômicas, clima e relevo. Metade dessa população (aproximadamente 24 milhões de pessoas), está concentrada na Região Metropolitana do estado, uma área de extensa conurbação composta por 39 municípios. Do ponto de vista do serviço de saúde, o estado está dividido em dezessete Departamentos Regionais de Saúde (DRS), cuja sede foi designada ao centro urbano de maior hierarquia e influência sobre o conjunto de municípios ao seu redor.

Apesar desse modelo sustentar a ideia de otimização de recursos de saúde, em situações emergenciais como a pandemia de COVID-19, pode não representar as interações criadas entre as cidades ao longo do tempo. A exemplo disso, Guimarães et al. (80), demonstrou que as interações mais importantes estabelecidas entre dois municípios nem sempre estão limitadas a região a qual pertencem. Corroborando esse achado, o estudo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE; (81)] também demonstra a incompatibilidade do desenho regional frente as necessidades dos municípios envolvidos.

No início da pandemia de COVID-19 no estado de São Paulo, os estudos de dispersão realizados por Fortaleza et al., (2020) (82,83), revelaram dois padrões de dispersão. Primeiramente, a disseminação da infecção ocorreu em padrão de contiguidade e abrangeu os municípios da região metropolitana. Esse padrão caracteriza-se por uma difusão da doença do centro de origem (cidade de São Paulo) para municípios vizinhos, devido a intensa relação interpessoal imposta pela conurbação e grande densidade demográfica da região. Em um segundo momento, observou-se a presença do vírus em cidades do interior, mas que eram de grande importância regional. Nesse, a difusão foi propagada através dos eixos rodoviários, considerando a mobilidade humana e fluxo econômico dentro do estado. Partindo desses grandes centros, a COVID-19 se espalhou para municípios menores em seu entorno, repetindo o padrão e contiguidade. Na interiorização da infecção por SARS-CoV-2, os municípios a primeiro relatar casos foram as Capitais Regionais (municípios com grande influência regional) (84) e dessas, se disseminou para municípios vizinhos. Nesse contexto, a interação e fluxo humano ganharam foco no entendimento da doença e se tornaram em ferramenta para desaceleração da disseminação da doença. Fortaleza et al. (83), também reforçou a importância da análise dispersão espacial do coronavírus como ferramenta no gerenciamento de saúde pública, considerando que os corredores de mobilidade humana e de mercadorias, foram as principais vias de disseminação da pandemia.

A heterogenia existente entre os municípios paulistas, sejam elas socioeconômicas ou demográficas e mesmo a distância entre estes até a capital, foram parâmetros determinantes no tempo de inserção e magnitude em que a COVID-19 afetou os municípios paulistas. Por outro lado, a divisão do estado em Departamentos Regionais de Saúde (DRS) para gerenciamento do atendimento de saúde de diversos municípios, não representa fidedignamente a realidade das interações entre os municípios, pois as mesmas podem ocorrer entre municípios que, apesar de estarem mais próximos geograficamente, não pertencem a mesma regional de saúde (80) o que tornou trabalhoso o planejamento de vigilância da COVID-19

1.4. Séries Temporais para estudos epidemiológicos

Tão importante quanto os estudos de dispersão, são as análises comportamentais de doenças através do tempo. Comum na Epidemiologia, os estudos de séries históricas ou temporais, ajudam a identificar tendências e estimar comportamentos futuros. Segundo Wiener (1966), séries temporais são sequências de dados quantitativos correspondentes a determinado período e estudados segundo sua distribuição no tempo (85).

São construídas de valores observados periodicamente ou de forma contínua nas quais podem ser identificadas componentes como tendência e sazonalidade de determinado fenômeno (86). A tendência descreve o comportamento da variável analisada na série e pode ser utilizada para realizar previsões futuras. Enquanto sazonalidade refere-se a oscilações em curto prazo e que se repetem sistematicamente.

Para analisar uma série temporal, são necessários o uso de modelos de regressão polinomial ou autorregressivos. No primeiro caso, os valores observados são considerados a variável dependente, enquanto os períodos estudados são a variável independente (86). O segundo modelo é utilizado para séries estacionárias – aquela cuja observações ocorrem aleatoriamente ao redor de uma média constante - ou seja, não apresenta tendência.

Em um terceiro modelo, o linear, a variável dependente ou resposta é um processo de contagem e as variáveis independentes são candidatas a explicar o comportamento da série. Esse modelo é indicado quando as variáveis do estudo não tem aderência à distribuição normal.

Durante a pandemia, as análises temporais permitiram observar o impacto da morbidade e mortalidade frente a disseminação geográfica da COVID-19. A exemplo, o trabalho de Crispim e colaboradores (2021) realizado nas cinco macrorregiões do Brasil. Foi observado maior risco para ocorrência de casos no Distrito Federal, entre catorze clusters identificados, com comportamento majoritariamente crescente (87).

Em outro trabalho, no Tocantins, duas ondas foram identificadas através de séries temporais. Na primeira a letalidade apresentou características estacionária, enquanto a mortalidade e incidência eram crescentes. Já na segunda onda, apresentou picos elevados no início de 2021 com tendencia estacionária ao final do estudo (período em que a vacinação já estava mais avançada no país)(88)

Na epidemiologia, as series temporais podem também ser utilizadas para identificar o efeito de determinada intervenção humana ou fenômeno sobre o comportamento da doença. Em uma série temporal interrompida, como é conhecida essa análise, a série é segmentada em um ou mais pontos específicos no tempo, marcados por um evento no mundo real que pode alterar os valores da série (89).

Dois parâmetros definem cada segmento de uma série temporal, nível e tendencia (**Figura 4**). O nível é o valor da série no início de um determinado intervalo de tempo. Em outras palavras o valor imediatamente após a intercepção em relação ao período anterior. A tendencia é a taxa de variação de uma medida, percebida na série pela inclinação da reta (89).

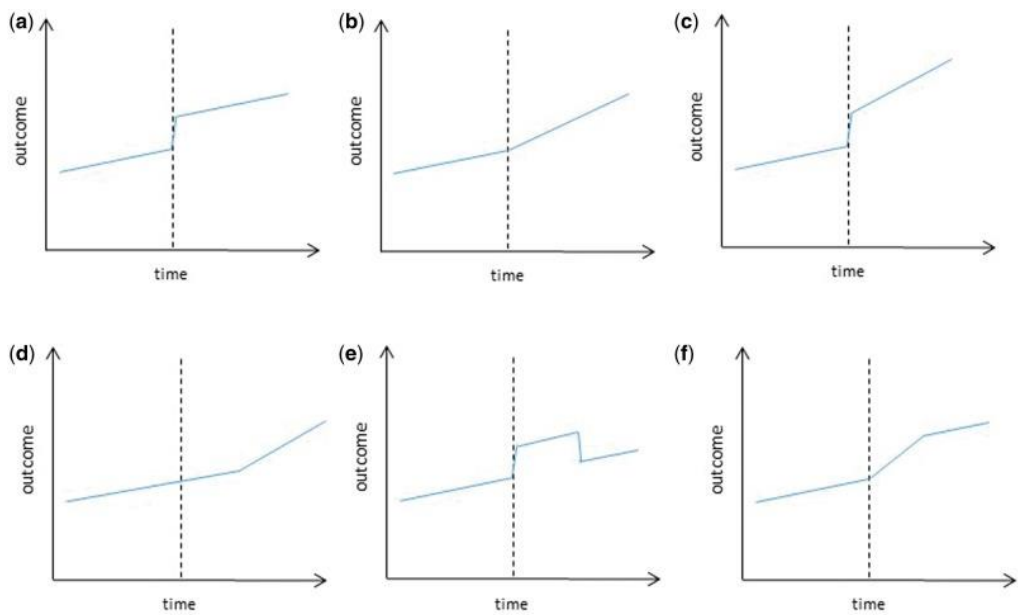


Figura 4 – Modelos de impacto em series temporais interrompidas. a) Mudança de nível, b) Mudança de inclinação, c) Mudança de nível e inclinação, d) Mudança de inclinação após defasagem, e) Mudança temporária de nível, f) Mudança temporária de inclinação levando a uma mudança de nível. A linha tracejada verticalmente, indica a intervenção estudada pela série temporal interrompida. Fonte: Lopez Bernal et al. (2016). *Journal of Epidemiology*. (90)

Os estudos com séries temporais interrompidas, vem sendo amplamente utilizados para avaliar as intervenções de saúde pública, sejam essas mudanças na legislação, novas vacinas ou até mesmo eventos não planejados como uma crise financeira (89,91-93). Por exemplo, tomando o início da pandemia de COVID-19, como ponto de intervenção para uma série temporal, Sardenberg e colaboradores (2021) observaram o consumo de álcool gel em UTIs de um hospital de ensino entre janeiro de 2018 a agosto de 2020 (94). Os resultados demonstraram que durante o período pandêmico estudado, todas as UTIs tiveram aumento imediato no consumo de álcool gel (nível) mas apenas duas sustentara esse aumento (tendencia).

Estudos de series temporais, auxiliam na visualização da dinâmica de determinado evento. No caso das series interrompidas, ainda avaliam a resposta de determinada população a uma intervenção. Para a epidemiologia, esse modelo de estudo abrange a preocupação de derivar conhecimento sobre a movimentação de medidas de interesse em saúde, prever resultados e reconhecer os fatores que interferem sobre eles (95).

2. Justificativa do estudo

Perante o exposto, é nítido o papel de destaque que a hierarquia territorial exerceu na dispersão da COVID-19, sobretudo no estado de São Paulo. Enquanto isso, a distribuição de serviços de saúde e insumos seguiu a divisão das DRS no estado.

Embora esse sistema tenha sido criado com a finalidade de otimizar da alocação de recursos e serviços de saúde, entendemos que ele falha em expressar a realidade das interações entre as cidades. Isso possivelmente dificultou a distribuição de recursos destinados à saúde de modo equitativo durante a pandemia.

Assim, observar o desenvolvimento temporal da pandemia considerando a hierarquia territorial, nos possibilita uma visão mais ampla das redes de interação, da influência exercida pelos centros mais desenvolvidos sobre seus municípios adjacente ou dependentes. Além disso, viabiliza a identificar de regiões que estiveram mais suscetíveis à ocorrência da infecção por SARS-CoV-2.

3. Objetivos

Caracterizar a dinâmica de dispersão da COVID-19 no estado de São Paulo, analisar os municípios que estiveram sob maior risco e o impacto da inserção das variantes de preocupação para a ocorrência de novos casos, internações e mortes pela infecção.

3.1. Objetivos específicos

- ✓ Avaliar o impacto da COVID-19 entre as tipologias aplicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).
- ✓ Identificar mudanças de tendências de casos, internações e óbitos, para cada classificação de municípios durante os anos de 2020 – 2022.
- ✓ Quantificar o risco relativo das classes de municípios do interior paulista durante o período de predominância de cada variante de preocupação, em relação à Região Metropolitana do estado.
- ✓ Identificar variações na tendência de notificações de casos, internações e óbitos, considerando a inserção de novas variantes no estado em cada categoria de município, bem como o impacto da mesma.

4. Metodologia

4.1. Delineamento do estudo e coleta de dados

Realizamos um estudo temporal da pandemia no estado de São Paulo, considerando a hierarquia territorial dos municípios. O mesmo foi desenhado como um estudo ecológico baseado nas notificações diárias de casos, internações e óbitos por COVID-19 nos 645 municípios do estado de São Paulo, entre 25/02/2020 e 31/12/2022. Os dados foram extraídos da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (<https://www.seade.gov.br/coronavirus/>), também disponíveis no site do Governo do estado de São Paulo (www.saopaulo.sp.gov.br/planosp/simi) (96).

Os municípios paulistas foram agrupados em cinco categorias territoriais, relacionadas abaixo e sua distribuição no estado pode ser observada na **figura 5**.

- **Região Metropolitana:** composta por 39 municípios, com população estimada no ano de 2021 em 22.048.864 habitantes, segundo o IBGE (97). Os municípios dessa categoria compõem a DSRI.
- **Capitais Regionais:** composta por 13 municípios classificados pelo IBGE como municípios sob grande influência de centros regionais, identificados como polos dispersores da COVID-19 no estado durante a difusão inicial da doença (82,84). Estão

distribuídos entre as DRS II, III, IV, VI, VII, X, XI, XII, XIII, XV, XVI e XVII, e somavam 6.056.219 habitantes em 2021(98).

- **Municípios com Alta conexão:** composto por 87 municípios sob grande influência de centros regionais, cuja população somava 7.093.777, de acordo com estimativa para o ano de 2021 (98). Os municípios dessa categoria, se concentram na maioria das DRS, exceto pelas DRS I, IV e XII.
- **Municípios com Baixa conexão:** composto por 196 municípios sob menor influência dos centros regionais, com total populacional de 8.586.623 para o ano de 2021 (98). Se distribuem por todo o interior paulista, exceto pelas DRS I e XII.
- **Municípios Rurais:** composto por 310 municípios que se distribuem em todas as DRS do interior de São Paulo, com população estimada em 2.888.873 habitantes em 2021, segundo o IBGE (98).

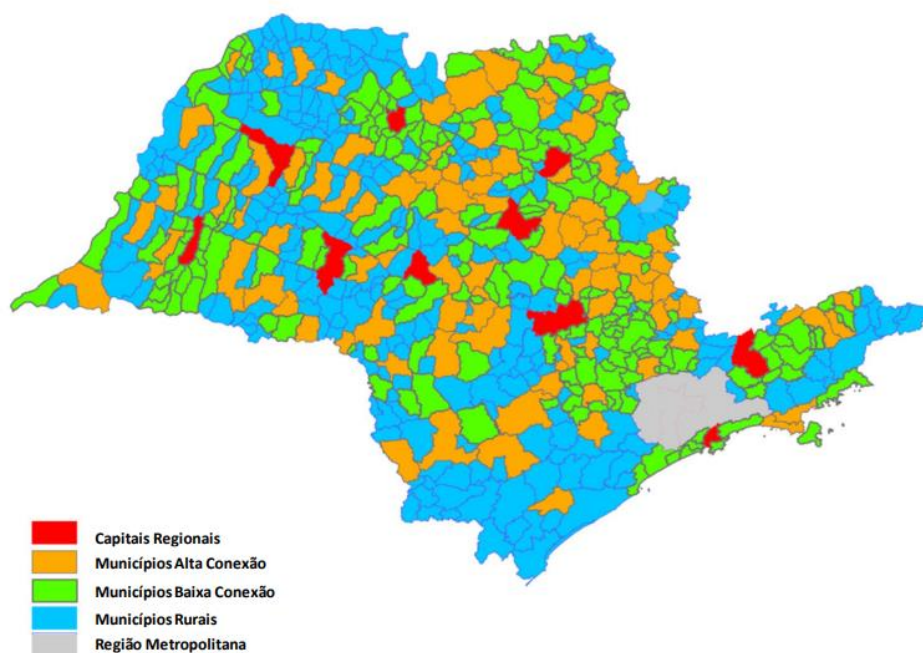


Figura 5- Divisão hierárquica dos municípios no estado de São Paulo. Adaptado de Fortaleza et al., Epidemiology and Infection (2020) (84).

Os aspectos socioeconômicos e demográficos de cada categoria estão resumidos na **tabela 1**.

Tabela 1 - Aspectos socioeconômicos e demográficos das categorias territoriais no estado de São Paulo.

Indicador	Região Metropolitana	Capitais Regionais	Mun. Alta Conexão	Mun. Baixa Conexão	Municípios Rurais
População sexo feminino *	52.50%	52.30%	51.50%	51.00%	50.50%
População sexo masculino *	47.50%	47.70%	48.50%	49.00%	49.50%
Média do PIB per capita (R\$) ***	53.624,08	53.869,66	45.331,76	48.012,15	36.607,17
IDH médio ^a	0.759	0.800	0.768	0.745	0.722
Índice de GINI (média) *** ^a	0,5103	0,5390	0,4862	0,4562	0,4424
Mortalidade infantil ** ^b	11,77	10,52	11,11	10,49	11,59
Salário médio mensal de trabalhadores formais	2.7 salários mínimos	2.9 salários mínimos	2.4 salários mínimos	2.4 salários mínimos	2.2 salários mínimos
Esgotamento sanitário adequado ^a (média)	81,72%	96,02%	93,89%	89,57%	79,24%
Área total (Km ²) ^b	7.946,96	10.343,99	55.295,94	66.675,81	107.287,54
Área urbanizada (Km ²) / (%)	2.126,03 (26,75%)	1.313,37 (12,70%)	1.982,97 (3,60%)	2.201,12 (3,30%)	916,19 (0,85%)
DRS com maior concentração de municípios	I	III	IV	VII, XV	XV
Total estabelecimentos de saúde	1.570	913	1.842	1.900	1.008

Fonte: IBGE

* Fonte: Seade (2021)

**Média da taxa de mortalidade a cada 1.000 nascidos vivos dos municípios em cada categoria (2022)

*** DATASUS

a) ano de referência: 2010

b) ano de referência: 2022

4.1.1. Tratamento dos Dados

O total populacional de cada categoria, resultou da soma da população em cada município que a compõe de acordo com a estimativa para o ano de 2021 do IBGE. Esse, foi utilizado como denominador para o cálculo de incidência e mortalidade, bem como para o risco relativo.

Os valores diários de casos, internações e óbitos de cada municípios foram somados, resultando no total diário de cada categoria. Esses dados foram agrupados em semanas de acordo com o calendário epidemiológico e, por fim, foram compilados de acordo com o período de predominância das variantes de preocupação. O total de cada período foi utilizado como numerador para obtenção das taxas de incidência e mortalidade e para obtenção do risco relativo.

4.2. Análise Estatística

4.2.1. Análise de Regressão de JoinPoint

Realizamos a identificação de modificações de tendências temporais de casos, internações e óbitos para cada grupo de município, utilizando Joinpoint Regression Analysis (99) com o Bayesian Information Criterion (BIC) para identificar o número de joinpoints no modelo. Essa é uma análise que permite achar, em uma série longa, pontos de inflexão (joinpoint) que sinalizam o momento em que uma mudança de tendencia significativa ocorreu. Utilizamos o JoinPoint Regression Program desenvolvido pelo Statistical Research and

Application Branch do National Cancer Institute dos Estados Unidos da América. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

4.2.2. Avaliação de Risco Relativo

Os dados, como descritos na seção coleta de dados e população, foram ainda agrupados de acordo com o período de predominância das variantes de preocupação (VOC) no estado - B.1.1.28/B1.1.33 (2020), P1 (Gama; janeiro-julho/2021), B.1.617.2 (Delta; agosto-dezembro/2021) e BA.1; BA.2; BA.4; BA.5; BQ.1 (Ômicrons; 2022) segundo dados publicado pela Rede Genômica da Fundação Oswaldo Cruz [**Figura 6**; (100)]. Posteriormente, as categorias de municípios foram submetidas a uma comparação de risco relativo e diferença de risco (com intervalo de confiança de 95%), utilizando a Região Metropolitana como grupo referência para cada variante. Os dados foram analisados em comparação de duas taxas no programa on-line OpenEpi, um programa gratuito e de código aberto para estatísticas epidemiológicas, disponível em https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

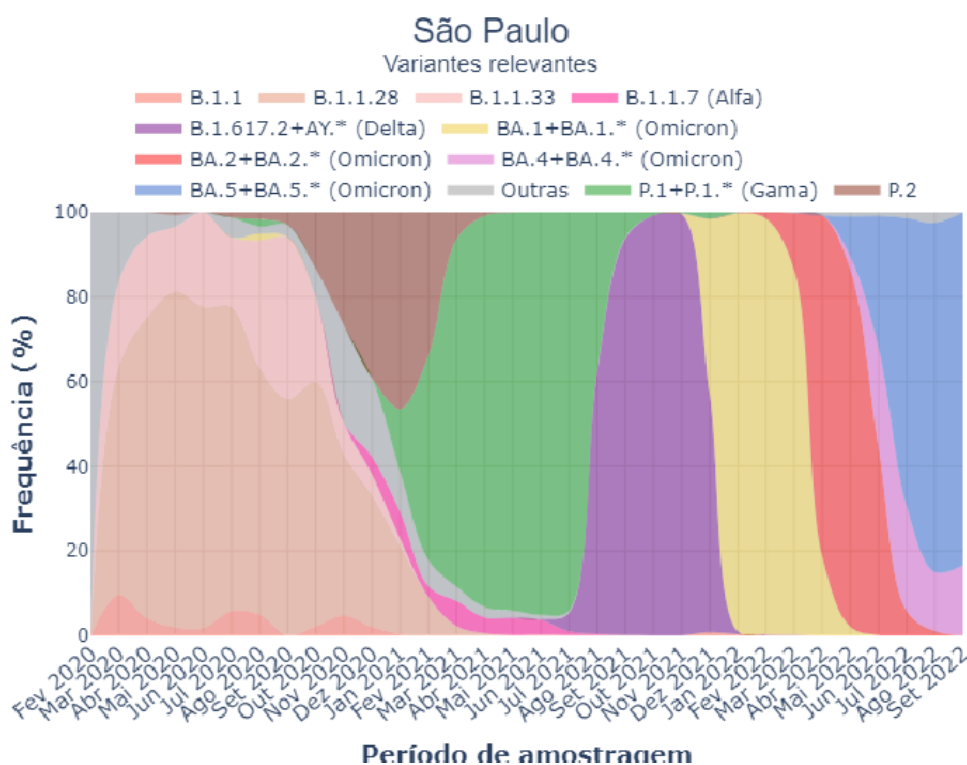


Figura 6 - Período de predominância das variantes que circularam no estado de São Paulo. Fonte: Rede Genômica - Fundação Oswaldo Cruz (100).

4.2.3. Análise de Séries Temporais Interrompidas

Observamos também o impacto da inserção de novas variantes ao longo do período estudado. Para isso, submetemos esses dados a uma análise de série temporal interrompida (ITSA), uma análise quasi-experimental que avalia a associação de uma intervenção com os desfechos observados. Nós utilizamos como intervenção o período de transição entre as variantes do SARS-CoV-2 que circularam no estado. Escolhemos a última semana epidemiológica do mês de transição para marcar o ponto de intervenção na série. Assim, 45 refere-se à semana 53/2020; 75 refere-se à semana 30/2021 e 97 refere-se à semana

52/2021. A análise foi realizada no programa STATA 14 (Statacorp, College Station, TX, USA). Consideramos os resultados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1. Identificação de Mudança de Tendência por análise de Regressão JoinPoint

A **figura 7** (com melhor qualidade de imagem no apêndice 1) mostra os gráficos da análise de mudança de tendência por JoinPoint Regression para as séries temporal de casos, internações e óbitos em todas as categorias municipais estudadas. O MPC (month percentual change) para cada ponto de inflexão na curva, está disposto na figura. Quando não mencionado o valor de p , esse foi $p < 0,001$.

Encontramos ao menos cinco mudanças drásticas na dinâmica de dispersão da COVID-19 no estado. No ano de 2020, identificamos duas mudanças de tendência para os municípios. Devido a diferença no padrão de disseminação e no tempo de introdução da COVID-19 nos municípios, foi possível observar disparidade na dinâmica de cada grupo de municípios. A partir de abril, foi possível identificar a tendência a diminuição nos indicadores casos (RM e BC) ou internações (CR). Ressaltamos que a primeira classe de municípios a demonstrar tendência a queda, foi a RM. Quando a tendência foi invertida para elevação, em agosto, essa foi percebida pelos mesmos indicadores (casos: BC e CR; internações: RM). Notem que a elevação de casos nos municípios BC, ocorreu 2 meses antes do que nas demais classes. Para os grupos de municípios AC e MR, nossa análise identificou tendência a diminuição apenas para óbitos.

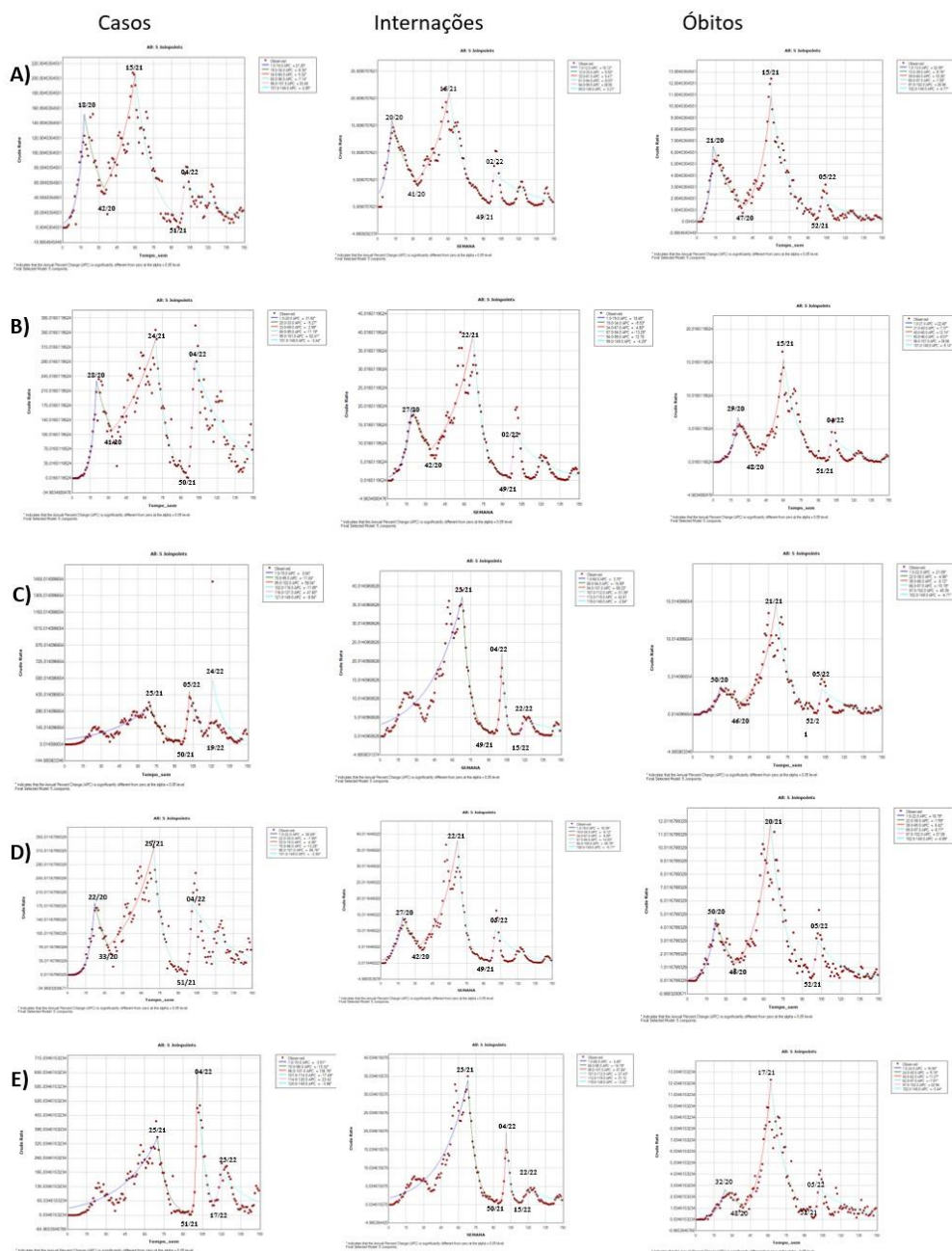


Figura 7. Gráficos das análises de séries temporais de casos, internações e óbitos por JoinPoint Regression. Cada ponto de inflexão ao longo da série, representam os momentos em que a tendência de aumento ou modificação de notificações foi modificada. Os números indicados ao lado de cada ponto de inflexão, correspondem à semana epidemiológica/ano. As letras à esquerda correspondem aos grupos de municípios: a) Região Metropolitana, b) Capitais Regionais, c) Municípios de alta conexão, d) Municípios de baixa conexão, e) Municípios Rurais.

No ano de 2021, também foram identificadas duas mudanças de tendência para os três indicadores em todos os municípios. Ressaltamos que para esse ano, a série temporal de óbitos foi a primeira a demonstrar tendência de declínio. Essa foi identificada primeiramente, nos municípios da RM e CR, seguidos pelos municípios MR, BC e AC nas semanas subsequentes. Em dezembro, houve nova inversão, caracterizando elevação percebida primeiramente nas internações por COVID-19 no estado. Exceto pelos municípios MR, essa tendência se apresentou na mesma semana epidemiológica em todas as categorias. Essa tendência se replicou nas semanas seguintes para casos e, por fim, óbitos.

Em 2022 notamos que a elevação causada pela Omicron, apresentou tendência de queda nas primeiras semanas do ano. Percebida primeiramente nos casos notificados dos MR e internações dos demais municípios. Nesse modelo de análise, ainda foram identificadas duas mudanças nas séries temporais de casos e internações para os municípios AC e MR. Identificamos uma mudança da tendência de internações nos municípios AC e MR em abril, que se reverteu para queda em junho.

5.2. Análise de Risco Relativo

Até o final do ano de 2022, o estado de São Paulo acumulou 6.317.252 casos de Covid-19 e 177.435 óbitos devido à mesma (101), com uma incidência de 13.542,06/100.000 habitantes e mortalidade de 380,36/100.000

habitantes.

A **tabela 2**, traz a incidência e o risco relativo de ocorrência de casos pela infecção do SARS-CoV-2, considerando a tipologia dos municípios em relação à Região Metropolitana do estado no período de cada variante.

Tabela 2- Risco relativo para ocorrência de casos por COVID-19 e taxas de incidência.

Categoria	Variantes de Preocupação			
	B.1.1/28 (2020)	Gama (jan-jul/2021)	Delta (ago-dez/2021)	Ômicron (2022)
Região Metropolitana				
Incidência*	2,976.11	3,587.50	932.30	1,581.74
Capitais Regionais				
Proporção das taxas (IC 95%)	1.48 (1.47 - 1.48)	1.81 (1.81 - 1.82)	2.07 (2.06 - 2.09)	4.14 (4.12 - 4.16)
Diferença das taxas (IC 95%)	1.42 (1.40 - 1.43)	2.91 (2.89 - 2.93)	10.01 (9.90 - 10.13)	4.96 (4.94 - 4.99)
Incidência*	4,374.35	6,499.15	1,932.36	6,545.78
<i>p</i>	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001
Minicípios com alta conexão				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.98 (0.98 - 0.99)	1.83 (1.82 - 1.84)	2.37 (2.35 - 2.39)	5.51 (5.49 - 5.53)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.64 (-0.69 - -0.59)	2.97 (2.95 - 2.99)	12.76 (12.65 - 12.88)	7.13 (7.11 - 7.15)
Incidência*	2930.39	6560.74	2208.75	8713.85
<i>p</i>	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001
Municípios com baixa conexão				
Proporção das taxas (IC 95%)	1.01 (1.00 - 1.01)	1.54 (1.53 - 1.55)	1.82 (1.81 - 1.84)	2.80 (2.79 - 2.82)
Diferença das taxas (IC 95%)	0.02 (0.01 - 0.04)	1.93 (1.92 - 1.95)	7.67 (7.57 - 7.76)	2.85 (2.84 - 2.87)
Incidência*	3,000.94	5,521.60	1,698.89	12,202.00
<i>p</i>	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001
Municípios Rurais				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.83 (0.83 - 0.84)	1.78 (1.77 - 1.79)	1.90 (1.88 - 1.92)	4.61 (4.58 - 4.63)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.49 (-0.51 - -0.48)	2.80 (2.77 - 2.83)	8.37 (8.21 - 8.53)	5.71 (5.68 - 5.74)
Incidência*	2,481.26	6,385.52	1,769.26	7,288.91
<i>p</i>	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001

*Por 100 mil habitantes

Segundo nossos dados, durante o primeiro ano da COVID-19 no estado, apenas os municípios rurais (MR) e os de alta conexão (AC) demonstraram menor risco de contágio em relação à RM. Durante as demais ondas, o risco relativo foi maior em todas as outras classes de municípios variando de 1.54 (1.53 a 1.55), na onda da variante Gama a 5.51 (5.49 a 5.53) durante a Ômicron. A maior incidência no período das variantes Gama, Delta e Omicron, foi

identificada nos municípios AC.

Na **tabela 3**, observamos o risco de internação por COVID-19. Durante o primeiro ano da pandemia no estado, apenas as capitais regionais mostravam maior risco para internação [razão das taxas 1.17 (1.16 - 1.19), IC 95%], enquanto os demais municípios representavam razão das taxas menor que 1.

Tabela 3– Risco relativo para ocorrência de internação por COVID-19 e total de internações por categoria.

Categoria	Variantes de Preocupação			
	B.1.1/28 (2020)	Gama (jan-jul/2021)	Delta (ago-dez/2021)	Ômicron (2022)
Região Metropolitana				
Internações	78,085.00	87,276.00	13,166.00	26,965.00
Capitais Regionais				
Proporção das taxas (IC 95%)	1.17 (1.16 - 1.19)	1.86 (1.84 - 1.89)	1.35 (1.31 - 1.40)	1.65 (1.61 - 1.68)
Diferença das taxas (IC 95%)	0.61 (0.55 - 0.67)	3.39 (3.32 - 3.45)	2.09 (1.85 - 2.34)	0.79 (0.75 - 0.83)
Internações	25,143.00	44,509.00	4,885.00	12,188.00
ρ	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001
Municípios com alta conexão				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.82 (0.81 - 0.83)	1.89 (1.87 - 1.91)	1.09 (1.05 - 1.13)	1.42 (1.39 - 1.45)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.64 (-0.69 - -0.59)	3.53 (3.46 - 3.60)	0.52 (0.31 - 0.74)	0.51 (0.48 - 0.55)
Internações	20,565	53,144	4,608	12,322
ρ	<0,0000001	<0,0000001	0.000000862	<0,0000001
Municípios com baixa conexão				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.84 (0.83 - 0.86)	1.57 (1.56 - 1.59)	0.95 (0.92 - 0.98)	1.16 (1.14 - 1.19)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.55 (-0.60 - -0.51)	2.27 (2.21 - 2.33)	-0.30 (-0.49 - -0.11)	0.20 (0.17 - 0.23)
Internações	25,652	55,165	4,870	12,202
ρ	<0,0000001	<0,0000001	0.002139	<0,0000001
Municípios Rurais				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.59 (0.57 - 0.61)	1.64 (1.61 - 1.66)	0.98 (0.93 - 1.03)	1.30 (1.26 - 1.34)
Diferença das taxas (IC 95%)	-1.45 (-1.51 - -1.40)	2.52 (2.43 - 2.62)	-0.10 (-0.40 - 0.20)	0.37 (0.32 - 0.42)
Internações	6,301	18,721	1,696	4,596
ρ	<0,0000001	<0,0000001	0.5107	<0,0000001

Já durante o período de predominância das variantes Gama e Ômicron, os municípios fora da RMSF apresentavam maior risco para internação. Uma exceção ocorreu durante a onda da variante Delta, em que os municípios de Baixa Conexão e os Municípios Rurais apresentavam taxas abaixo de 1 [0.95 (0.92 - 0.98) e 0.98 (0.93 - 1.03) respectivamente]. Excetuando a RM, os

números mais altos de internação nas variantes Gama, Delta e Ômicron, foram registrados nos municípios AC.

Quanto ao risco para ocorrência de óbitos, durante a primeira onda de SARS-CoV-2 no estado, residir nos municípios localizados fora da região metropolitana representavam menor risco (**tabela 4**).

Tabela 4– Risco relativo para ocorrência de óbitos por COVID-19 e taxas de mortalidade.

Categoria	Variantes de Preocupação			
	B.1.1/28 (2020)	Gama (jan-jul/2021)	Delta (ago-dez/2021)	Ômicron (2022)
Região Metropolitana				
Mortalidade*	120.97	160.42	47.64	37.87
Capitais Regionais				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.92 (0.90 - 0.94)	1.35 (1.32 - 1.38)	1.25 (1.20 - 1.30)	1.54 (1.48 - 1.60)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.10 (-0.13 - -0.07)	0.56 (0.52 - 0.60)	1.18 (0.97 - 1.39)	2.03 (1.82 - 2.24)
Mortalidade*	110.79	216.74	59.44	56.61
<i>p</i>	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001
Minicípios com alta conexão				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.58 (0.57 - 0.60)	1.31 (1.28 - 1.33)	1.40 (1.35 - 1.44)	1.50 (1.44 - 1.55)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.50 (-0.53 - -0.48)	0.49 (0.45 - 0.53)	1.88 (1.67 - 2.09)	1.88 (1.68 - 2.07)
Mortalidade*	70.54	209.63	66.47	56.61
<i>p</i>	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001	<0,0000001
Minicípios com baixa conexão				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.66 (0.64 - 0.68)	1.04 (1.02 - 1.06)	1.30 (1.26 - 1.35)	1.41 (1.36 - 1.46)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.41 (-0.43 - -0.39)	0.07 (0.04 - 0.10)	1.45 (1.26 - 1.64)	1.54 (1.36 - 1.71)
Mortalidade*	80.05	167.4	62.15	53.24
<i>p</i>	<0,0000001	0.00002	<0,0000001	<0,0000001
Minicípios Rurais				
Proporção das taxas (IC 95%)	0.45 (0.42 - 0.47)	1.05 (1.02 - 1.09)	1.21 (1.15 - 1.28)	1.62 (1.54 - 1.71)
Diferença das taxas (IC 95%)	-0.67 (-0.70 - -0.64)	0.09 (0.04 - 0.14)	1.01 (0.72 - 1.31)	2.36 (2.07 - 2.66)
Mortalidade*	53.93	169.03	57.77	61.51
<i>p</i>	<0,0000001	0.0006	<0,0000001	<0,0000001

* Por 100 mil habitantes

No entanto, com o surgimento de novas variantes, o risco maior para óbitos se deslocou da RMSP para os demais municípios do estado. Sendo as maiores razão das taxas 1.35 (1.32 - 1.38; nas Capitais Regionais durante a GAMA), 1.40 (1.35 - 1.44; nos municípios de Alta Conexão durante da Delta) e 1.62 (1.54 - 1.71; nos Municípios Rurais durante a Omicron).

5.3. Análise de Séries Temporais Interrompidas

A **figura 8** (melhor qualidade de imagem no anexo 2), demonstra a análise de série temporal interrompida para casos, internações e óbitos nas 5 classificações de municípios estudadas. No primeiro ano da pandemia, isso é quando as variantes predominantes eram a B.1.1.28 e B.1.1.33, o número de casos crescia semanalmente em todas as categorias de municípios, com os seguintes Coeficientes de Regressão Linear (LCR, em inglês Linear Regression Coefficient: nas Capitais Regionais, 3.36 ($p < 0,0001$ e IC 2.41 - 4.31); nos municípios com alta influência dos centros regionais, 2.68 ($p < 0,0001$ e IC 2.03 - 3.33); nos municípios de baixa influência dos centros regionais, 2.39 ($p < 0,0001$ e IC 1.70 - 3.10); nos municípios rurais 2.27 ($p < 0,0001$ e IC 1.76 - 2.84); e na Região Metropolitana 1.36 ($p < 0,0001$ e IC 0.64 - 2.10).

A introdução da variante Gama no estado teve impacto imediato no nível de casos notificados por semana, nas CR (LCR 45.78, IC 2.18 - 89.37, $p = 0,040$) e AC (LCR 63.77, IC 25.95 - 101.58, $p = 0,001$), mantendo a tendência da onda anterior; não demonstrou impacto e nem modificou a tendência nos municípios BC; para os municípios MR, representou mudança na tendência de crescimento de forma significativa (LCR 3.63, IC 0.24 - 5.82, $p = 0,033$) e impacto imediato no nível de casos notificado (LCR 54.73, IC 15.06 - 94.39, $p = 0,007$). Por fim, para a RM, a inserção de uma nova variante, demonstrou impacto imediato (LCR 36.72, IC 7.66 - 65.77, $p = 0,014$) e modificou negativamente a tendência de crescimento (LCR -1.49, IC -2.97 - -0.02, $p = 0,014$).

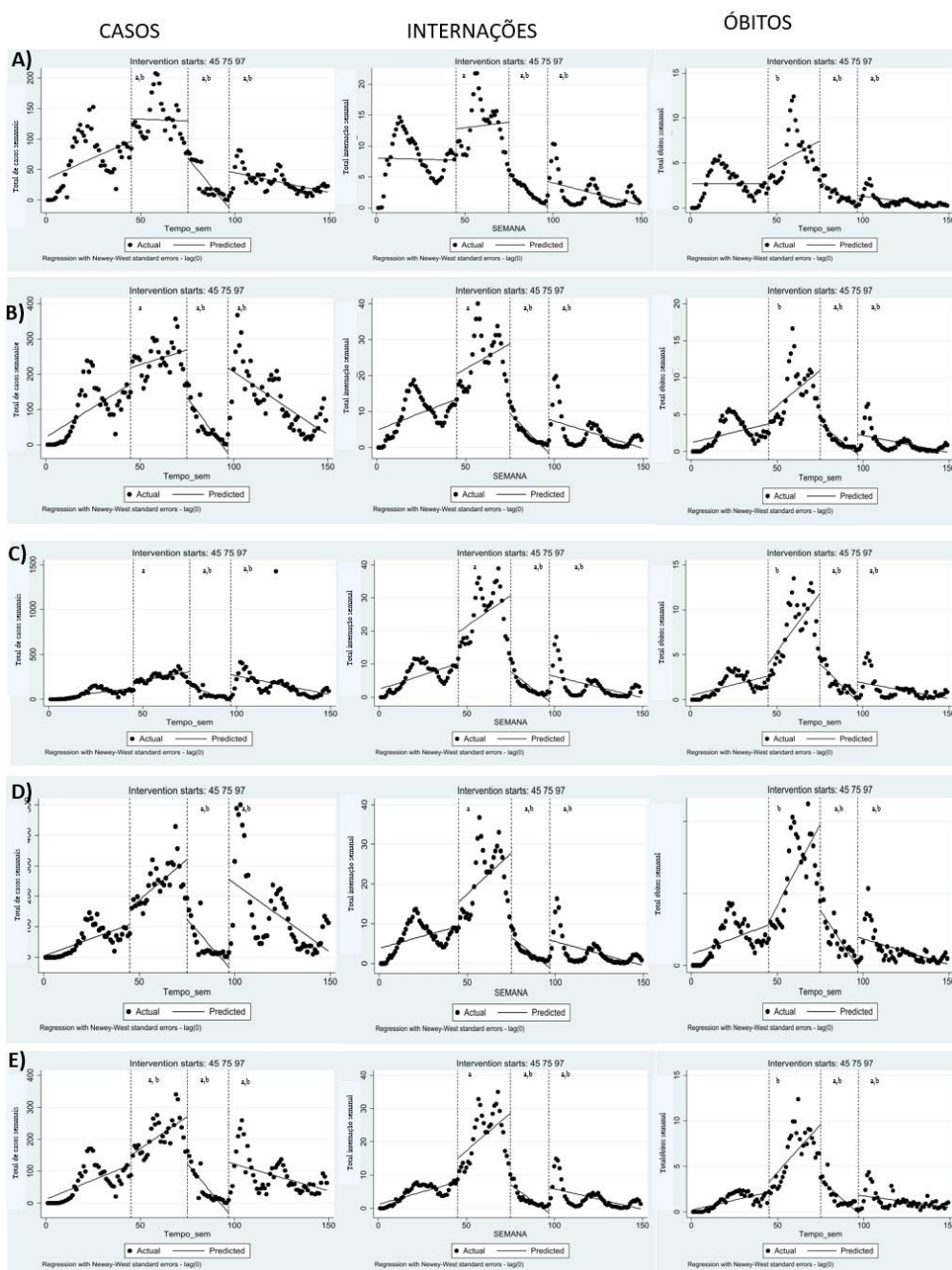


Figura 8. Gráficos da análise de séries temporais interrompidas para casos, internações e óbitos nas diferentes categorias de municípios. As linhas verticais correspondem, respectivamente, a introdução das variantes Gama, Delta e Omicron. As letras "a" e "b" simbolizam, respectivamente, impacto imediato sob o nível de notificações e mudança de tendência em decorrência da inserção de novas variantes. As letras à esquerda da figura representam, respectivamente: a) Região Metropolitana, b) Capitais Regionais, c) Municípios de alta conexão, d) Municípios de baixa conexão, e) Municípios Rurais

Para as internações, a introdução da variante Gama teve impacto imediato positivo, ou seja, aumentou a quantidade de notificação sem alterar a tendência da variante predecessora. Quanto aos óbitos, observou-se apenas a mudança positiva de tendência para todos os municípios estudados. As variantes Delta, para todas as classes de municípios, apresentou impacto imediato e mudança de tendência negativos para casos, internações e óbitos. Já a Omicron, exceto para os casos da classe MR (que apresentou apenas impacto imediato positivo), causou impacto imediato e mudança de tendência positivos em relação aos números de casos, internações e óbitos.

6. Discussão

A COVID-19, foi a maior crise sanitária do mundo globalizado. Discutir seus aspectos e entender como chegamos aos espantosos números de casos e mortes em todo o mundo, requer além de conhecimento científico, entendimentos sobre o funcionamento econômico de determinada região. Isso porque a economia de um arranjo populacional, seja um estado, região ou país, determina o fluxo de mobilidade humana (102). Essa por sua vez, teve papel essencial e de destaque na disseminação da infecção. No entanto, a pandemia causada pelo SARS-COV-2, teve um agravante extra: a politização da doença. A guerra para equilibrar a economia do país e mitigar os efeitos da infecção para que mais vidas fossem poupadas e o sistema de saúde brasileiro não colapsar, causou efeitos negativos sobre o contingenciamento da pandemia. Aqui, discutiremos aspectos geográficos e políticos, que colaboraram para que a doença atingisse tal magnitude no estado.

Durante a disseminação da COVID-19 no estado de São Paulo, foi perceptível o papel da malha rodoviária que permitiu a rápida inserção do vírus em cidade do interior, bem como em outros estados (78,102,103), a partir de espaços com maior densidade populacional. Enquanto isso, a organização econômica ordenou a direção, temporalidade e intensidade de casos (102). No primeiro ano da pandemia, percebemos em nossas análises que a RM foi a categoria com a maior taxa de mortalidade e o maior número de internações e a terceira maior taxa de incidência. Segundo a literatura, áreas

mais desenvolvidas que, em consequência, apresentam maior nível social e melhor acesso a serviços de saúde, tinham maiores taxas de incidência e mortalidade pela doença, no início da pandemia (104–106). Alcantara et al. (105), também notou correlação positiva para casos e óbitos com a alta densidade na região no mesmo período, corroborando nossos dados. Indicadores como maior densidade demográfica e o índice de GINI (que expressa a diferença social) mais elevado, também foram associados a maior mortalidade (107).

Com o avanço da pandemia no país e sem profilaxia própria e eficaz, medidas não farmacológicas para contingenciamento da mesma foram adotadas, como lockdown (108), uso obrigatório de máscaras, distanciamento e isolamento social. Apesar de eficazes (109–112), os efeitos da disseminação da COVID-19 ainda eram aparentes pelo crescente números de casos e mortes. Com tudo, a Região Metropolitana teve boa aderência a essas medidas, perceptível pela tendência a diminuição na notificação de casos em nossa análise de JoinPoint na semana epidemiológica 18 (abril) e corroborando dados de redução do R_t entre março e abril (113).

Quanto aos municípios do interior do estado, observamos menor risco de infecção em municípios MR e AC que, em sua maioria se encontram também distantes de grandes centros regionais, como as CR ou não lhe são dependentes. Os municípios do interior demonstraram redução da disseminação da infecção semanas após o observado na RM. Como

comprovado anteriormente (84) a distância da capital e a baixa densidade demográfica, foram fatores favoráveis à não ocorrência da COVID-19. Isso atrasou a inserção da doença nos municípios fora da RM, e quanto mais baixa a classificação hierárquica, mais prolongado foi esse tempo. Associado a esse fato, os números de casos e mortes não eram tão alarmantes no interior e havia uma falsa sensação de segurança na população.

Contrariando nossos dados, Ribeiro e colaboradores (2020) (114) demonstraram que cidades pequenas foram mais afetadas durante o período inicial da pandemia. A longo prazo, essa característica era perdida e cidades de maior porte passavam a apresentar maiores incidência e mortalidade. Em comparação com ambos os achados, esses dados reforçam a eficácia da implantação das medidas não farmacológicas e a boa aderência da região ao redor da capital paulista.

Com o cenário aparentemente favorável, as regras para mitigar os efeitos da infecção não foram seguidas rigidamente (113). No entanto, nossos dados revelaram uma tendência de elevação na ocorrência de casos no início de agosto em municípios de baixa conexão (BC). Aproximadamente, 60% desses municípios estavam sob fases mais restritivas e fazem parte do interior paulista. Os demais municípios estavam em fase verde (maior relaxamento das medidas restritivas) e pertenciam a regiões próximas a RM, incluindo as DRS de Campinas e Sorocaba (96). Nas demais categorias, essa elevação foi registrada a partir de outubro. Especulamos que essa elevação se deu devida a

falsa sensação de segurança já mencionada, atrelada ao discurso político de extrema direita personificado nas falas do então presidente Jair Messias Bolsonaro.

Sua ideologia sempre minimizou a problemática da COVID-19 no país (115,116), desencorajou as práticas de medidas como uso de máscara e isolamento/distanciamento social. Além disso, incentivava a contaminação da população como meio de esgotamento da pandemia em alguns meses (devido à imunidade de rebanho), enquanto negava os números publicados sobre a infecção no país (117). Esse comportamento foi aceito e adotado por grande parte da população que desrespeitava as medidas de contingenciamento, principalmente em cidades cujo prefeito tinha alinhamento com o discurso do governo federal.

Durante a eleição presidencial de 2018, Bolsonaro ganhou em 631 cidades paulistas, já na eleição de 2022, esse número caiu para 515 das 645 cidades paulistas. Segundo Touchton e colaboradores (118), estados com governantes alinhados com a política de extrema direita, demonstraram menor redução na mobilidade populacional e a implementação de medidas sanitárias rigorosas ocorreu mais tardiamente. Apesar da maioria da população paulista se posicionar com a extrema direita, o estado de São Paulo manteve um índice mediano de mobilidade populacional (118), incentivado pelas medidas de contingenciamento impostas pelo governo do estado.

Além disso, o ex-presidente promoveu o uso de medicamentos como

hidroxicloroquina e ivermectina como tratamento precoce da COVID-19, embora não houvesse comprovação de eficácia contra a doença (119–121). Esses, juntamente com antibióticos, corticosteroides e vitaminas – o chamado Kit-COVID - foram amplamente divulgados e prescritos no país, além de serem popularizados por outras autoridades políticas e influenciadores que se baseavam em testes preliminares ou estudos sem poder metodológico apropriado (122). Toda essa narrativa, refletiu em interações sociais, sem proteção que facilitaram a circulação do vírus.

Em suma, as medidas do governo brasileiro frente a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 não foram eficientes para conter o avanço da mesma ou demoraram demais para entrar em vigor (123). Um estudo que analisou a resposta de oito países à pandemia baseada em medidas não farmacológicas, posicionou o Brasil como o menos rigoroso. Segundo o mesmo, sem uma resposta federal unificada, não houve uma implementação de medidas homogênea e nem síncrona entre os estados (118).

A disparidade do momento de flexibilização e/ou imposição de medidas facilitaram a propagação do vírus entre cidades (124). Além disso, a disparidade na quantidade e qualidade dos recursos de saúde e renda, a densa rede urbana que não foi interrompida durante momentos críticos da pandemia, somados ao alinhamento políticos, também colaboraram para a extensão e magnitude da COVID-19 em todo o território brasileiro (125).

Nas semanas finais de 2020, essa tendência de elevação se replicou em

todos os indicadores para as demais categorias. Essa tendência persistiu no início de 2021, potencializada pela introdução da variante Gama. A nova variante possuía mutações que lhe conferiram maior transmissibilidade, maior carga vital, risco de reinfecção e escape imune (52,126). Em comparação com sua antecessora, obteve maiores taxas de incidência e mortalidade, bem como maiores números de internações acumuladas.

O impacto dessa inserção diferiu pouco entre as categorias de municípios como demonstram nossos dados. Ressaltamos que a RM registrou a menor taxa de incidência e mortalidade no período. Provavelmente, isso se deve ao fato, já mencionado, da boa aderência as medidas de mitigação da pandemia na região. Na maioria das categorias, o nível de notificações de casos e internações foram potencializados, sem alterar a tendência de crescimento vinda desde o ano anterior.

O nível de óbitos não foi impactado imediatamente, no entanto, ao longo de seu período de predominância, as notificações apresentaram tendência de aumento. Clinicamente, os pacientes internados devido a variante Gama, apresentavam taxas maiores de suporte respiratório invasivo (127,128) e mortalidade em 28 dias após início dos sintomas (127), sugerindo uma forma da doença mais grave que a variante anterior.

Dado esses fatos, a iniciar na primeira semana epidemiológica de 2021 e gradualmente, as regiões do estado foram entrando em fases mais restritas, até a instauração de fase emergencial em todo o território paulista (fase

vermelha) em março de 2021 (96). Ao mesmo tempo, a campanha vacinal contra a COVID-19 era iniciada no estado.

A infecção causada pelo coronavírus, alcançou o pico de mortes em abril, período em que aproximadamente 15% da população estava imunizada com pelo menos uma dose da vacina. Logo após temos uma cadência nos indicadores estudados para todas as categorias de municípios. Destacamos que o primeiro indicador a demonstrar cadência foi o óbito, para todas as categorias, nos levando a inferir o efeito protetivo da vacinação no país.

Quanto a efetividade da vacina, o estudo de Percio et al. (128), nos períodos pré e pós-vacinal no Brasil, demonstrou que as taxas de internação e mortalidade, por exemplo, caíram de 15,3% para -6,0% e 20,5% para -4,3%, respectivamente. Ainda no território brasileiro, Santos et al. (129), observaram que a vacinação evitou a ocorrência de 74% de casos graves e 82% de óbitos esperados. Isso representaria 303.129 adultos salvos em todo o país até o final de 2021.

Suportando esse achado, dados provenientes dos Estados Unidos (130), mostraram que a cada 1 vacinado adicional a 100, as taxas de casos e internações caíram 0,7%. Quando analisado a população com duas doses, essas taxas subiram para 1,1%. De modo geral, isso representou a redução de casos novos em 4,4 milhões em um período de 6 meses. Cheng et al. (2023) (112), também comprovaram que a vacinação completa foi capaz de reduzir significativamente o número de pacientes internados em UTI e mortes pela

COVID-19 no Canadá, Itália, Israel e França.

Fora da RM a queda nos indicadores foi percebida mais tardiamente, a partir de maio, quando as medidas restritivas passavam por fase de relaxamento e a vacinação avançava lentamente (79). O padrão apresentado segue as interações entre os municípios que exercem influência regional com aqueles menores que lhe são adjacentes ou dependentes.

Apesar do relativo sucesso da campanha vacinal, o discurso negacionista ou baseado em teorias da conspiração, provocou certa resistência na população. Embora estudos demonstraram que a população brasileira estava disposta a aceitar a vacinação contra COVID-19 (131,132), a hesitação crescia conforme o tempo passava. Stojanovic et al (132), por exemplo, demonstraram que com o passar do tempo a hesitação em relação a vacinação cresceu (de 8,4% em maio de 2020 para 11,1% em janeiro de 2021). Paschoalotto e colaboradores (133) observaram que entre a população favorável ao ex-presidente, a hesitação em aceitar a vacina era maior em comparação aos eleitores de esquerda. Os fatores apontados, em geral, eram relativos à eficácia da vacina e medo de efeitos secundários (131) e as informações fornecidas pelo governo da época (132).

Outrossim, estudos demonstraram que existia forte correlação entre a porcentagem de votos favoráveis ao ex-presidente Jair Bolsonaro nas eleições de 2018 e a mortalidade por COVID-19 no país (134,135), principalmente a partir do final de 2020. Uma tendência de crescimento na mortalidade foi

observada no período em que o general Eduardo Pazuello assumiu o Ministério da Saúde. O alinhamento de ideias entre ministro da saúde e governo federal da época, incentivando o uso de medicamentos *off-label* em detrimento de medidas de contingenciamento comprovadamente mais eficazes, elevaram a mortalidade em todo o país. Esse aumento acarretou um excesso de mortalidade de 57%, em comparação com a estimativa realizada em um cenário sem a influência do discurso político (134).

A emergência da variante Delta, fez com que a tendencia de casos, internações e óbitos, mais uma vez, fossem elevados. Apesar de sua maior afinidade ao receptor ECA-2 e conseqüentemente maior transmissibilidade (52,54), aumento de infectividade (136,137), da replicação viral e escape da imunidade celular (138), a Delta foi a variante de menor magnitude até então. Demonstramos aqui a menor incidência, mortalidade e números de internações durante sua predominância em relação a Gama. Segundo Giovanetti et al. (138), a substituição da Gama pela Delta não foi associada ao aumento de casos e mortes por COVID-19, em contrapartida, foi observado declínio de casos e mortes contínuos durante a predominância da variante. Esses achados foram atribuídos a cobertura vacinal relativamente bem-sucedida somada a imunidade natural adquirida.

Além disso, estudos em hospitais da Bélgica (139), Japão (140) e Índia (141), por exemplo, mostraram que apesar de uma patologia pulmonar de maior proporção, parâmetros como tempo de internação e morte devido a

infecção pela Delta, eram reduzidos e comparação com outras variantes, além de sintomas mais brandos em pessoas vacinadas. O mesmo se aplica para a variante Omicron, que será discutida mais adiante.

Em agosto, 50% da população brasileira já tinha ao menos uma dose da vacina, chegando em 80% em dezembro (142). O estado de São Paulo liderava o quadro de cobertura vacinal no país, alcançando 92,2% de vacinados no mês de outubro. Dado o estágio de imunização no estado e nossos achados, podemos inferir que a vacinação foi, sem dúvida, a maior contribuidora para que a magnitude da onda da variante Delta tenha sido menor que as demais.

Quando enfim, o mundo respirava em alívio pela diminuição na disseminação da COVID-19, o surgimento da variante Omicron fez com que o mundo se alarmasse, mais uma vez. Identificada em dezembro de 2021 em vários países, foi uma variante com transmissibilidade maior que a Delta em 36,5% (64). Contudo, evidências demonstraram que essa variante era capaz de causar apenas a forma média da doença, com sintomas relacionados ao trato respiratório superior. Meng et al. (143), demonstrou que a nova VOC não se transmitia tão bem por fusão celular como as demais. Outro fator apontado é a imunidade preexistente (144). Em nossa análise, a onda das Omicrons em 2022, teve maior taxa de incidência e números de internação do que a Delta. No entanto, a mortalidade foi a mais baixa em todas as classes de municípios em comparação com as demais variantes.

Segundo a meta-análise de Shao et al. (145), a vacinação completa

proporcionou proteção limitada, com eficácia de 23,5%, contra infecção pela Omicron e moderada contra a doença grave (eficácia de 82,4%). No entanto, contra a infecção pela variante Delta, a vacinação gerou proteção forte com eficácia de 84,9% – 90,3%. Corroborando esses achados, o estudo de Malli et. al (146), demonstrou uma tendência de aumento em 88,5% de casos com a emergência da Omicron, enquanto as internações e taxa de mortalidade diminuíram em 5% e 8,1% respectivamente.

Considerando que os municípios mais afetados pela pandemia, foram aqueles fora da região metropolitana, vemos que os municípios com maiores classificações ocuparam o pódio de incidência, mortalidade e hospitalizações. As Capitais Regionais e os municípios com altas conexões se destacaram em todos os períodos de predominância das variantes. Isso reafirma dados de um trabalho anterior que apontaram associação positiva entre altas taxas de incidência e mortalidade com maior densidade demográfica e maior classificação de relevância regional e reforça o padrão de disseminação da COVID-19 no estado (84).

7. Conclusão

A dinâmica temporal da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 no estado, ocorreu de forma semelhante em todas as categorias municipais, independente da sua classificação. No entanto, percebemos que houve espaços de tempo entre a ocorrência de um fenômeno nos grandes centros urbanos para os municípios de menor classificação. Isso demonstra a dependência desses em relação àqueles que influenciam econômica e socialmente a região que estão localizados. Podemos inferir, por exemplo, que os municípios CR influenciaram a dinâmica da infecção nos municípios BC, e de igual modo pode haver influência de municípios AC sobre os MR. No entanto, nossos dados fornecem apenas uma ideia dessa dependência, sendo necessária análises mais profundas das interações municipais dentro desse modelo. Outrossim, diferente do que foi visto durante o início da pandemia, a infecção prevaleceu mais ativa no interior do estado, enquanto sua capital e região adjacente, manteve maior controle. Considerando a introdução de novas variantes no estado, o impacto na tendência influenciou o aumento ou diminuição do espectro da infecção foi semelhante em todo o estado. Apesar das limitações existentes inerentes ao modelo de análise, nossos dados auxiliam na compreensão da dispersão da COVID-19 no estado frente as interações regionalizadas dos municípios com seus centros urbanos de grande influência. Isso pode levar a um melhor planejamento na gestão de saúde seja em situações emergenciais como a que vivemos nos últimos anos, ou para

melhoria do atendimento de saúde pública da população.

8. Bibliografia

1. MILLER G. 'Airs, Waters, and Places' in History. *J Hist Med Allied Sci.* 1962;17:129–40.
2. Ackerknecht EH. Anticontagionism between 1821 and 1867: The Fielding H. Garrison Lecture. *Int J Epidemiol.* 2009 Feb 1;38(1):7–21.
3. Bousquat A, Cohn A. A dimensão espacial nos estudos sobre saúde: uma trajetória histórica. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2004 Dec;11(3):549–68.
4. Abrahams PW, Parsons JA. Geophagy in the Tropics: A Literature Review. *Geogr J.* 1996 Mar;162(1):63.
5. Michelli-Serra A de. Médicos y medicina en la nueva Espana del siglo XVI. *Gac Méd Mex.* 2001;137(3):257–63.
6. Barrett FA. A medical geographical anniversary. *Soc Sci Med.* 1993 Sep;37(6):701–10.
7. Pascalis F. A statement of the occurrences during a malignant yellow fever in the city os New York in the summer and autumnal months of 1819. New York; 1819.
8. Jewell W. Yellow or malignant bilious fever in the vicinity of South Street Wharf, Philadelphia, 1853 : Read before the College of Physicians Aug. 3 and Sept. 7, 1853. Philadelphia : T.K. and P.G. Collins,; 1853.
9. Barton EH. The cause and prevention of yellow fever at New Orleans and other cities in America. 3rd ed. Vol. 1. New York, Baillière; 1859.
10. Snow J. On the mode of communication of cholera. 2nd ed. Londres: John Churchill; 1854.
11. Berghaus H. *Physikalischer Atlas.* 1892.

12. May JM. The ecology of human disease. *The ecology of Human Disease*. 1959;
13. Bader RE, Bormann F von, Burgdorfer F, Rondenwaldt E, Bachmann L, Jusatz HJ, et al. *World-atlas of epidemic diseades = Welt-seuchen-atlas*. Rondenwaldt E, Jusatz HJ, Bormann F von, Bader RE, editors. Vol. 3. Hamburg: Falk-Verlag; 1952.
14. Pasteur L, Joubert J, Chamberland C. The germ theory of diseases. *CR Hebd Seances Acad Sci*. 1878;86:1037–52.
15. Pavlovsky YN. *Human diseases with natural foci*. Moscow: Foreign Languages Publishing House; 1957.
16. Sorre M. Complexes pathogènes et géographie médicale (classiques revisités). *HYGEIA, Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*. 2006 Jun;2:2–14.
17. Paul VA, Knox L, Smith DM. Smith, D. M. 1977: *Human geography: a welfare approach*. London: Edward Arnold. *Prog Hum Geogr*. 1995 Sep 1;19(3):389–94.
18. Kearns RA. Putting Health and Health Care into Place: An Invitation Accepted and Declined. *The Professional Geographer*. 1994 Feb;46(1):111–5.
19. Dorn M, Laws G. Social Theory, Body Politics, and Medical Geography: Extending Kearns’s Invitation. *The Professional Geographer*. 1994 Feb;46(1):106–10.
20. Rosenberg MW. Medical or health geography? Populations, peoples and places. *International Journal of Population Geography*. 1998 Sep;4(3):211–26.
21. Joseph AE, Phillips DR. *Accessibility and utilization: Geographical perspectives on Health Care delivery*. SAGE Publications; 1984.
22. Mayer JD, Meade MS. A Reformed Medical Geography Reconsidered. *The Professional Geographer*. 1994 Feb;46(1):103–6.
23. Mayer JD. Relations between Two Traditions of Medical Geography: Health Systems Planning and Geographical Epidemiology. *Prog Hum Geogr*.

- 1982;6(2):216–30.
24. Dummer TJB. Health geography: Supporting public health policy and planning. Vol. 178, CMAJ. Canadian Medical Association Journal. Canadian Medical Association; 2008. p. 1177–80.
 25. May JM. Medical geography: Its methods and objectives. *Social Science & Medicine* (1967). 1977 Nov;11(14–16):715–30.
 26. Gesler W. The uses of spatial analysis in medical geography: A review. *Soc Sci Med*. 1986 Jan;23(10):963–73.
 27. Dear M, Wassmansdorf G. Postmodern Consequences. *Geogr Rev*. 1993 Jul;83(3):321.
 28. Brown T, Duncan C. Placing geographies of public health. *Area*. 2002 Dec;34(4):361–9.
 29. Andrews GJ. Health geographies II: The posthuman turn. *Prog Hum Geogr*. 2019 Dec 14;43(6):1109–19.
 30. Kearns RA, Gesler WM. *Putting Health into Place: Landscape, Identity and Well-being*. 1st ed. New York: Syracuse University Press; 1998.
 31. Chun Y, Griffith DA. *Spatial Statistics and Geostatistics: Theory and application for Geography information, science and technology*. 1st ed. SAGE; 2013.
 32. Suchar VA, Aziz N, Bowe A, Burke A, Wiest MM. An exploration of the spatiotemporal and demographic patterns of Ebola Virus Disease epidemic in West Africa using open access data sources. *Applied Geography*. 2018 Jan;90:272–81.
 33. GLEASON BL, FOSTER S, WILT GE, MILES B, LEWIS B, CAUTHEN K, et al. Geospatial analysis of household spread of Ebola virus in a quarantined village – Sierra Leone, 2014. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct 22;145(14):2921–9.

34. Jiang S, Zhang J, Jin J, Zhang D, Wang T. Spatial analysis of Influenza A H1N1 and evaluation of risk factors in Changsha City based on GIS. In: 2011 19th International Conference on Geoinformatics. IEEE; 2011. p. 1–5.
35. Zhang Y, Wang X, Li Y, Ma J. Spatiotemporal Analysis of Influenza in China, 2005–2018. *Sci Rep*. 2019 Dec 23;9(1):19650.
36. Lee SS, Wong NS. Characterizing the initial diffusion pattern of pandemic (H1N1) 2009 using surveillance data. *PLoS Curr*. 2010 Mar 10;2:RRN1151.
37. Tang W, Liao H, Marley G, Wang Z, Cheng W, Wu D, et al. The Changing Patterns of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Tempogeographic Analysis of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):818–24.
38. Caderno Prudentino de Geografia. Conjuntura no Brasil: retrocessos sociais e ações de resistencia. Vol. 4. Presidente Prudente: Associação dos Geógrafos Brasileiros Seção Local ; 2020. 131–151 p.
39. Pinhati RR, Tavares PL, Marsicano E de O, Fernandes N da S, Colugnati FAB, Bastos MG, et al. Low health literacy in older patients with uncontrolled blood pressure at secondary care. *HU Revista*. 2019 Aug 1;45(1):13–21.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
41. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *J Clin Microbiol*. 2010 Aug;48(8):2940–7.

42. Thomas PA. SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME [Internet]. Available from: www.ijmm.org
43. WHO (World Health Organization). WHO (World Health Organization). [cited 2023 Dec 13]. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available from: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1
44. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.
45. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Feb 24;5(4):562–9.
46. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol*. 2020 May 19;92(5):522–8.
47. Helmy YA, Fawzy M, Elawad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020 Apr 24;9(4):1225.
48. Pišlar A, Mitrović A, Sabotič J, Pečar Fonović U, Perišić Nanut M, Jakoš T, et al. The role of cysteine peptidases in coronavirus cell entry and replication: The therapeutic potential of cathepsin inhibitors. *PLoS Pathog*. 2020 Nov 2;16(11):e1009013.
49. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, et al. N501Y mutation of spike protein in SARS-CoV-2 strengthens its binding to receptor ACE2. *Elife*. 2021 Aug 20;10.
50. Ali F, Kasry A, Amin M. The new SARS-CoV-2 strain shows a stronger binding affinity

- to ACE2 due to N501Y mutant. *Med Drug Discov.* 2021 Jun;10:100086.
51. Nonaka CK V., Franco MM, Gräf T, de Lorenzo Barcia CA, de Ávila Mendonça RN, de Sousa KAF, et al. Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2021 May;27(5):1522–4.
 52. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, da Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil [Internet]. Vol. 25, *Mélorodie Monod*. Available from: <http://pangolin.cog-uk.io>
 53. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv* [Internet]. 2021 Mar 9; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33758899>
 54. Di Giacomo S, Mercatelli D, Rakhimov A, Giorgi FM. Preliminary report on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike mutation T478K. *J Med Virol.* 2021 Sep 1;93(9):5638–43.
 55. World Health organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023 [Internet]. [cited 2023 Dec 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>
 56. Center for Disease Control and Prevention. Classifications and Definitions [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
 57. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020

Feb 20;382(8):727–33.

58. Cepeda M de LL, Lopez LKS, Cárdenas GAZ. COVID-19 PREDOMINANT VARIANTS IN ECUADOR AND THEIR ASSOCIATED SYMPTOMS. *Revista Universidad y Sociedad*. 2022;14:93–104.
59. Leitao I de C, Ota VA, Castiñeiras ACP, Mariani D, Cardoso CC, Galliez RM, et al. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES COM COVID-19 ATENDIDOS NO HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DA UFRJ EM DIFERENTES ONDAS DE VARIANTES VIRAIS. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2023 Oct;27:102904.
60. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683.
61. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Jul 1;2(2).
62. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021 Jan 22;n136.
63. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*. 2020 Mar 16;25(3):278–80.
64. Yang W, Shaman JL. COVID-19 pandemic dynamics in South Africa and epidemiological characteristics of three variants of concern (Beta, Delta, and Omicron). *Elife*. 2022 Aug 1;11.
65. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Springer Nature; 2021.

66. Pavlovsky EN. Natural nidity of transmissible diseases. *Am J Public Health Nations Health*. 1967;913.
67. Silva LJ da. O conceito de espaço na epidemiologia das doenças infecciosas. *Caderno de Saúde Pública*. 1997;13(4):585–93.
68. Dollfus O. O espaço geográfico. Editora Difel; 1972. 121 p.
69. Barcellos C, Bastos FIB. Redes sociais e difusão da AIDS no Brasil . *Boletim de la Oficina Sanitária Panamericana*. 1996;121(1):11–24.
70. Sant-Julien T. The Process of Spatial Diffusion and Modeling Change. In: *Models in Spatial Analysis*. Wiley; 2007. p. 127–57.
71. Cliff AD. *Spatial Diffusion: an historical Geography of epidemics in an island community*. 1981.
72. Piacenti CA, Lima JF de, Eberhardt PH de C, Willers EM, Alves LR, Piffer M, et al. *Economia e desenvolvimento regional*. 1st ed. Vol. 1. Foz do Iguaçu: Editora Parque Itaipu; 2016. 31–33 p.
73. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
74. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Mar 2;5(4):536–44.
75. Kamps BS, Hoffmann C. *Covid Reference*. 6th ed. Camp R, editor. Vol. 6. Hamburg: Steinhauser Verlag; 2020. 505–514 p.
76. Da S. Candido D, Watts A, Abade L, Kraemer MUG, Pybus OG, Croda J, et al. *Routes*

- for COVID-19 importation in Brazil. *J Travel Med.* 2020 Apr 1;27(3).
77. Pereira VHC, Diniz MTM, Rocha GC, Oliveira Júnior MAC de. IDENTIFICAÇÃO DAS ROTAS INICIAIS DE IMPORTAÇÃO E DISSEMINAÇÃO DA COVID-19 NO BRASIL. *Geosaberes.* 2020 Jul 2;11:423.
 78. Nicolelis MAL, Raimundo RLG, Peixoto PS, Andreazzi CS. The impact of super-spreader cities, highways, and intensive care availability in the early stages of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
 79. Giovanetti M, Slavov SN, Fonseca V, Wilkinson E, Tegally H, Patané JSL, et al. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil. *Nat Microbiol.* 2022 Sep 1;7(9):1490–500.
 80. Guimarães RB, Simon CR, Lima JPPC de. COVID-19, REGIÕES DE SAÚDE E OS DESAFIOS DO PLANEJAMENTO TERRITORIAL NO BRASIL. *Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde.* 2020 Jun 24;370–9.
 81. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Regiões de influência das cidades. 2018.
 82. Fortaleza CMCB, Guimarães RB, Catão RC, Ferreira CP, de Almeida GB, Pugliesi E. Elementary spatial structures and dispersion of COVID-19: health geography directing responses to public health emergency in São Paulo State, Brazil.
 83. Fortaleza CMCB, Guimarães RB, de Castro Catão R, Ferreira CP, de Almeida GB, Vilches TN, et al. The use of health geography modeling to understand early dispersion of COVID-19 in São Paulo, Brazil. *PLoS One.* 2021 Jan 1;16(1 January).
 84. Fortaleza CMCB, Guimarães RB, De Almeida GB, Pronunciate M, Ferreira CP. Taking the inner route: Spatial and demographic factors affecting vulnerability to COVID-19 among 604 cities from inner São Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect.* 2020;

85. M. PA, Wiener N. The Extrapolation, Interpolation and Smoothing of Stationary Time Series, with Engineering Applications. *J R Stat Soc Ser A*. 1950;113(3):413.
86. Latorre M do RD de O, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2001 Nov;4(3):145–52.
87. Crispim J de A, Ramos ACV, Berra TZ, Santos MS dos, Santos FL dos, Alves LS, et al. Impacto e tendência da COVID-19 no sistema penitenciário do Brasil: um estudo ecológico. *Cien Saude Colet*. 2021 Jan;26(1):169–78.
88. Cesar AEM, Daboin BEG, Morais TC, Portugal I, Echeimberg J de O, Rodrigues LMR, et al. Analysis of COVID-19 mortality and case-fatality in a low- income region: an ecological time-series study in Tocantins, Brazilian Amazon. *Journal of Human Growth and Development*. 2021 Dec 1;31(3):496–506.
89. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002 Aug;27(4):299–309.
90. Lopez Bernal J, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2016 Jun 9;dyw098.
91. Dennis J, Ramsay T, Turgeon AF, Zarychanski R. Helmet legislation and admissions to hospital for cycling related head injuries in Canadian provinces and territories: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2013 May 14;346(may14 1):f2674–f2674.
92. Lau WCY, Murray M, El-Turki A, Saxena S, Ladhani S, Long P, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine*. 2015 Sep;33(39):5072–9.

93. Lopez Bernal JA, Gasparrini A, Artundo CM, McKee M. The effect of the late 2000s financial crisis on suicides in Spain: an interrupted time-series analysis. *Eur J Public Health*. 2013 Oct;23(5):732–6.
94. Sardenberg HA, Cavalcante R de S, Fortaleza CMCB. MUDANÇAS EM PADRÕES DE CONSUMO DE ÁLCOOL GEL PARA HIGIENE DAS MÃOS ANTES E DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jan;25:101354.
95. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015 Sep;24(3):565–76.
96. Governo do estado de São Paulo. Governo do estado de São Paulo. 2020 [cited 2023 Nov 30]. Plano São Paulo. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/planosp/>
97. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação. Rio de Janeiro; 2017.
98. IBGE IB de G e E. Panorama/ estado de São Paulo [Internet]. 2021 [cited 2022 May 8]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sao-paulo/panorama>
99. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000 Feb 15;19(3):335–51.
100. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Dashboard Rede Genômica. 2023 [cited 2023 Nov 30]. p. 5–7 Principais linhagens por período de amostragem. Available from: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>
101. Secretaria do Estado de Saúde (São Paulo). Novo Coronavírus: situação epidemiológica [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 30]. Available from:

<http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coronavirus/2022>

102. Guimarães RB, de Castro Catão R, da Silva Martinuci O, Pugliesi EA, Matsumoto PSS. O raciocínio geográfico e as chaves de leitura da Covid-19 no território brasileiro. *Estudos Avancados*. 2020 May 1;34(99):119–40.
103. Silva RJ, Silva K, Mattos J. Spatial analysis on the dispersion of covid-19 in the state of Bahia.
104. Shahbazi F, Khazaei S. Socio-economic inequality in global incidence and mortality rates from coronavirus disease 2019: an ecological study. *New Microbes New Infect*. 2020 Nov 1;38.
105. Alcântara E, Mantovani J, Rotta L, Park E, Rodrigues T, Carvalho FC, et al. Investigating spatiotemporal patterns of the covid-19 in São Paulo state, Brazil. *Geospat Health*. 2020;15(2):201–9.
106. Bermudi PMM, Lorenz C, Aguiar BS de, Failla MA, Barrozo LV, Chiaravalloti-Neto F. Spatiotemporal ecological study of COVID-19 mortality in the city of São Paulo, Brazil: Shifting of the high mortality risk from areas with the best to those with the worst socio-economic conditions. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Jan 1;39.
107. de Souza RC, Almeida ERM, Fortaleza CMCB, Miot HA. Factors associated with COVID-19 mortality in municipalities in the state of São Paulo (Brazil): an ecological study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55.
108. Governo do estado de São Paulo. Legislação. 2020 [cited 2023 Nov 30]. Decretos-Medidas relacionadas à saúde. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/coronavirus/legislacao/>
109. Almeida GB, Vilches TN, Ferreira CP, Fortaleza CMCB. Addressing the COVID-19

- transmission in inner Brazil by a mathematical model. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
110. Ferreira CP, Marcondes D, Melo MP, Oliva SM, Peixoto CM, Peixoto PS. A snapshot of a pandemic: The interplay between social isolation and COVID-19 dynamics in Brazil. *Patterns*. 2021 Oct 8;2(10).
 111. Fortaleza CR, Vilches TN, De Almeida GB, Ferreira CP, De Souza LDR, Fortaleza CMCB. Impact of nonpharmaceutical strategies on trends of COVID-19 in São Paulo State. *Rev Saude Publica*. 2021;55:1–5.
 112. Cheng C, Jiang WM, Fan B, Cheng YC, Hsu YT, Wu HY, et al. Real-time forecasting of COVID-19 spread according to protective behavior and vaccination: autoregressive integrated moving average models. *BMC Public Health*. 2023 Aug 8;23(1):1500.
 113. De Almeida GB, Pronunciante M, Grotto RMT, Azevedo Pugliesi E, Guimarães RB, Vilches TN, et al. Two hundred days of COVID-19 in São Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect*. 2020;
 114. Ribeiro H V., Sunahara AS, Sutton J, Perc M, Hanley QS. City size and the spreading of COVID-19 in Brazil. *PLoS One*. 2020 Sep 23;15(9):e0239699.
 115. Queiroz V. PODER 360. 2022 [cited 2024 Feb 25]. 2 anos de covid: Relembre 30 frases de Bolsonaro sobre pandemia. Available from: <https://www.poder360.com.br/coronavirus/2-anos-de-covid-relembre-30-frases-de-bolsonaro-sobre-pandemia/>
 116. Amarante E. Desinformação como estratégia política. *Aurora*. 2021 Jun 6;14(40):48–67.
 117. Fonseca EM da, Natrass N, Lazaro LLB, Bastos FI. Political discourse, denialism and leadership failure in Brazil's response to COVID-19. *Glob Public Health*. 2021 Sep 2;16(8–9):1251–66.

118. Touchton M, Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Porteny T, Sánchez M, Méndez O, et al. A partisan pandemic: state government public health policies to combat COVID-19 in Brazil. *BMJ Glob Health*. 2021 Jun 3;6(6):e005223.
119. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1426.
120. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 18;387(7):599–610.
121. Reis F, Rocha Junior J de J, Dominato AAG. Uso de cloroquina, azitromicina e ivermectina durante a pandemia da COVID-19: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2023 Nov 28;12(13):e44121344225.
122. Caponi S, Brzozowski FS, Hellmann F, Bittencourt SC. O uso político da cloroquina: COVID-19, negacionismo e neoliberalismo / The political use of chloroquine: COVID-19, denialism and neoliberalism. *Revista Brasileira de Sociologia - RBS*. 2021 Jan 20;9(21):78–102.
123. Dias VM de CH, Oliveira AF, Marinho AKBB, Santos Ferreira CE dos, Domingues CEF, Fortaleza CMCB, et al. COVID-19 and isolation: Risks and implications in the scenario of new variants. Vol. 26, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Elsevier Editora Ltda; 2022.
124. Kortessis N, Simon MW, Barfield M, Glass GE, Singer BH, Holt RD. The interplay of movement and spatiotemporal variation in transmission degrades pandemic control. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 Dec 10;117(48):30104–6.

125. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, et al. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science* (1979). 2021 May 21;372(6544):821–6.
126. Zavascki AP, Vieceli T, Wink PL, Volpato FCZ, Monteiro FL, Willig JB, et al. Evaluation of Clinical Course of Gamma (P.1) Variant of Concern versus Lineages in Hospitalized Patients with COVID-19 in a Reference Center in Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022 Aug 1;107(2):245–51.
127. Nonaka CKV, Gräf T, Barcia CA de L, Costa VF, de Oliveira JL, Passos R da H, et al. SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in young and middle-aged patients admitted to the intensive care units of a single hospital in Salvador, Northeast Brazil, February 2021. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Oct 1;111:47–54.
128. Percio J, Cabral CM, Fantinato FFST, de Assis DM, Guzmán-Barrera LS, de Araújo WN. Effect of vaccination against Covid-19 one year after its introduction in Brazil. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2022 Dec 1;8(1).
129. Chen X, Huang H, Ju J, Sun R, Zhang J. Impact of vaccination on the COVID-19 pandemic in U.S. states. *Sci Rep*. 2022 Jan 28;12(1):1554.
130. Bono SA, Faria de Moura Villela E, Siau CS, Chen WS, Pengpid S, Hasan MT, et al. Factors Affecting COVID-19 Vaccine Acceptance: An International Survey among Low- and Middle-Income Countries. *Vaccines* (Basel). 2021 May 17;9(5):515.
131. Chaves ÍE de S, Brito PRP, Rodrigues JGB de A, Costa MS, Cândido EL, Moreira MRC. Hesitation regarding the COVID-19 vaccine among medical students in Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2021 Oct;67(10):1397–402.
132. Stojanovic J, Boucher VG, Gagne M, Gupta S, Joyal-Desmarais K, Paduano S, et al.

- Global Trends and Correlates of COVID-19 Vaccination Hesitancy: Findings from the iCARE Study. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jun 17;9(6):661.
133. Paschoalotto MAC, Costa EPPA, Almeida SV de, Cima J, Costa JG da, Santos JV, et al. Running away from the jab: factors associated with COVID-19 vaccine hesitancy in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2021 Nov 26;55:97.
134. de Almeida L, Carelli P V., Cavalcanti NG, do Nascimento JD, Felinto D. Quantifying political influence on COVID-19 fatality in Brazil. *PLoS One*. 2022 Jul 12;17(7):e0264293.
135. Xavier DR, Lima e Silva E, Lara FA, e Silva GRR, Oliveira MF, Gurgel H, et al. Involvement of political and socio-economic factors in the spatial and temporal dynamics of COVID-19 outcomes in Brazil: A population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2022 Jun;10:100221.
136. Zhou Z, Du P, Yu M, Baptista-Hon DT, Miao M, Xiang AP, et al. Assessment of infectivity and the impact on neutralizing activity of immune sera of the COVID-19 variant, CAL.20C. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2021.
137. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul 14;29(7):1124-1136.e11.
138. Giovanetti M, Fonseca V, Wilkinson E, Tegally H, San EJ, Althaus CL, et al. Replacement of the Gamma by the Delta variant in Brazil: Impact of lineage displacement on the ongoing pandemic. *Virus Evol*. 2022;8(1).
139. Seyler L, Van Nederveelde E, De Cock D, Mann C, Pien K, Allard SD, et al. Surfing the Waves: Differences in Hospitalised COVID-19 Patients across 4 Variant Waves in a

Belgian University Hospital. *Viruses*. 2023 Mar 1;15(3).

140. Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, et al. Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 12;22(1):935.
141. Khedar RS, Mittal K, Ambaliya HC, Mathur A, Gupta JB, Sharma KK, et al. Greater Covid-19 Severity and Mortality in Hospitalized Patients in Second (Delta Variant) Wave Compared to the First: Single Centre Prospective Study in India. *MedRxiv* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.09.03.21263091>
142. Instituto Butantan. Portal Butantan. 2021 [cited 2023 Nov 30]. Retrospectiva 2021: segundo ano da pandemia é marcado pelo avanço da vacinação contra Covid-19 no Brasil. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/retrospectiva-2021-segundo-ano-da-pandemia-e-marcado-pelo-avanco-da-vacinacao-contra-covid-19-no-brasil>
143. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022 Mar 24;603(7902):706–14.
144. Sigal A. Milder disease with Omicron: is it the virus or the pre-existing immunity? Vol. 22, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2022. p. 69–71.
145. Shao W, Chen X, Zheng C, Liu H, Wang G, Zhang B, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern in real-world: a literature review and meta-analysis. Vol. 11, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 2383–92.
146. Malli F, Lampropoulos IC, Perlepe G, Papagiannis D, Gourgoulianis KI. Analysis of

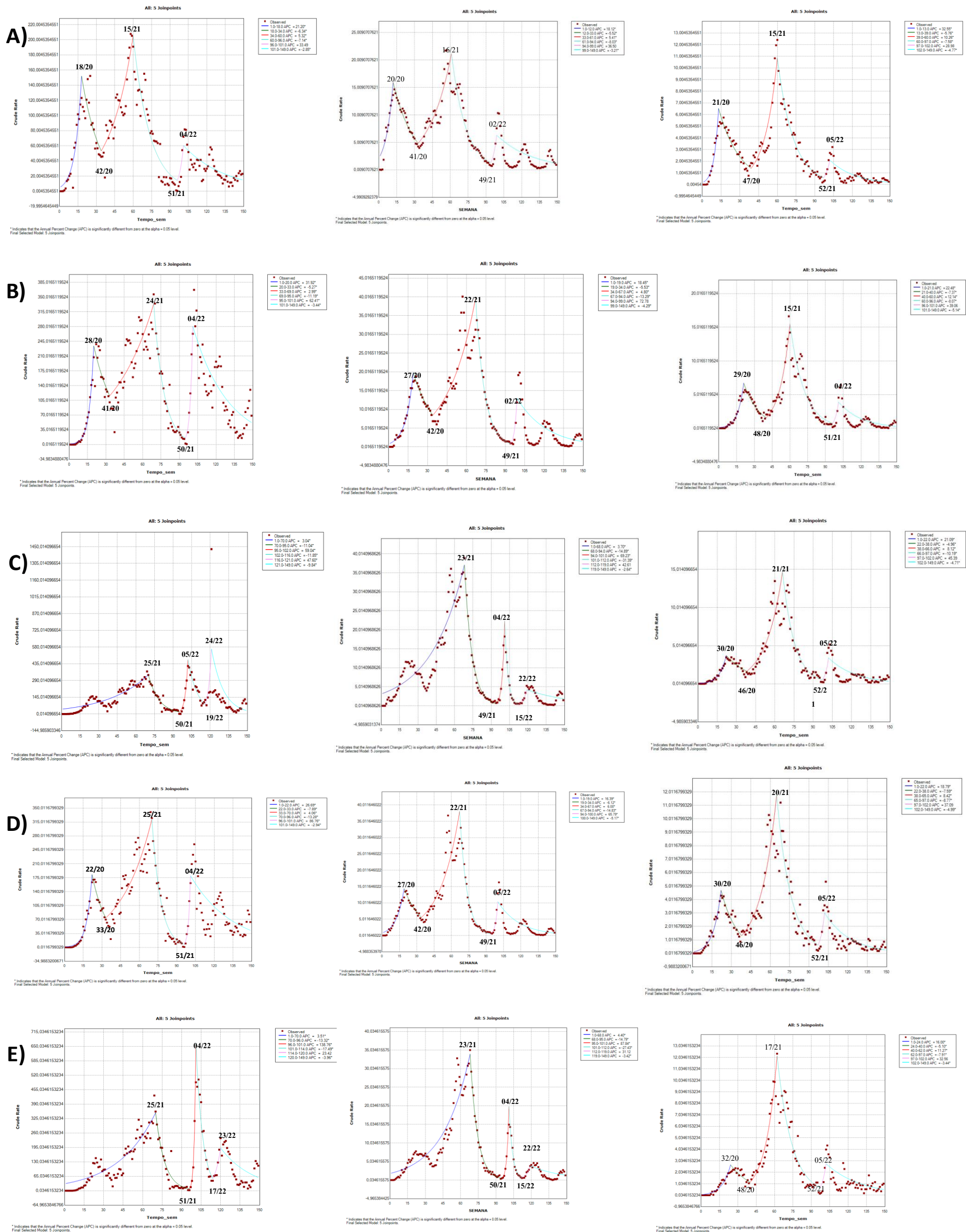
SARS-CoV-2 Cases, COVID-19 Outcomes and Vaccinations, during the Different SARS-CoV-2 Variants in Greece. *Vaccines* (Basel). 2023 Jan 1;11(1).

Apêndice

Casos

Internações

Óbitos



CASOS

INTERNAÇÕES

ÓBITOS

