

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

LAYLLA VERIDIANA CASTÓRIA SILVA

**AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA COVID-19 NAS POPULAÇÕES DE
MUNICÍPIOS DE PEQUENA DENSIDADE DEMOGRÁFICA NO ESTADO DO
ESPÍRITO SANTO**

Vitória- ES

2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

LAYLLA VERIDIANA CASTÓRIA SILVA

**AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA COVID-19 NAS POPULAÇÕES DE
MUNICÍPIOS DE PEQUENA DENSIDADE DEMOGRÁFICA NO ESTADO DO
ESPÍRITO SANTO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior.

Vitória- ES

2022

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

S586a Silva, Laylla Veridiana Castória, 1994-
Avaliação da progressão da COVID-19 nas populações de municípios de pequena densidade demográfica no estado do Espírito Santo / Laylla Veridiana Castória Silva. - 2022.
104 f. : il.

Orientador: Crispim Cerutti Junior.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Epidemiologia. 2. COVID-19. 3. Densidade Demográfica.
I. Cerutti Junior, Crispim. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Ata da sessão de defesa de Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, da discente Laylla Veridiana Castória Silva, candidato(a) ao título de Mestre em Doenças Infecciosas, realizada às 9:00h do dia vinte e nove de junho do ano dois mil e vinte e dois, por meio da plataforma Google Meet. O presidente da Banca, Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior, apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituídos pelos Doutores Pablo Medeiros Jabor (Instituto Jones dos Santos Neves) e Carlos Graeff Teixeira (UFES). Em seguida, cedeu a palavra ao candidato(a) que em 45 minutos apresentou sua Dissertação intitulada “AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA COVID-19 NAS POPULAÇÕES DE MUNICÍPIOS DE PEQUENA DENSIDADE DEMOGRÁFICA NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO”. Terminada a apresentação da estudante, o presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o presidente informou aos presentes que a dissertação havia sido **aprovada** e que o(a) estudante deve providenciar, dentro do período de um mês, a versão final. O presidente, então, deu por encerrada a sessão, e eu, Perlyson Pires de Carvalho, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, lavei a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Vitória, 29 de junho de 2022.

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Dr. Pablo Medeiros Jabor
Instituto Jones dos Santos Neves – Titular Externo

Prof. Dr. Carlos Graeff Teixeira
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Laylla Veridiana Castória Silva
Discente

Vitória, 29 de junho de 2022.



Centro de Ciências da Saúde – Av. Marechal Campos, 1468 - Bonfim, Vitória - ES | CEP 29047-105 Tel: (27) 3335-7504 |
www.doencasinfecciosas.ufes.br | ppgdi.ufes@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO

O(a) mestrando(a) Laylla Veridiana Castória Silva apresentou a dissertação intitulada “AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA COVID-19 NAS POPULAÇÕES DE MUNICÍPIOS DE PEQUENA DENSIDADE DEMOGRÁFICA NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e sua relevância, a Comissão Examinadora decidiu (X) aprovar () reprovar a dissertação habilitando Laylla Veridiana Castória Silva a obter o Grau de Mestre em Doenças Infecciosas.

Vitória, 29 de junho de 2022

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Dr. Pablo Medeiros Jabor
Instituto Jones dos Santos Neves – Titular Externo

Prof. Dr. Carlos Graeff Teixeira
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Laylla Veridiana Castória Silva
Discente





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

REGISTRO DE JULGAMENTO DA DISSERTAÇÃO DO CANDIDATO
AO GRAU DE MESTRE PELO PPGDI/UFES.

A Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado intitulada “AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA COVID-19 NAS POPULAÇÕES DE MUNICÍPIOS DE PEQUENA DENSIDADE DEMOGRÁFICA NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO” elaborada por Laylla Veridiana Castória Silva, candidato(a) ao Grau de Mestre em Doenças Infecciosas, recomendou, após apresentação da Dissertação, realizada no dia 29 de junho de 2022, que ela seja (assinale um dos itens abaixo):

Aprovada

Reprovada

Os membros da Comissão deverão indicar a natureza de sua decisão através de sua assinatura na coluna apropriada que segue:

Aprovada

Reprovada



Centro de Ciências da Saúde – Av. Marechal Campos, 1468 - Bonfim, Vitória - ES | CEP 29047-105 Tel: (27) 3335-7504 |

www.doencasinfeciosas.ufes.br | ppgdi.ufes@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Dr. Pablo Medeiros Jabor
Instituto Jones dos Santos Neves – Titular Externo

Prof. Dr. Carlos Graeff Teixeira
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Laylla Veridiana Castória Silva
Discente



Centro de Ciências da Saúde – Av. Marechal Campos, 1468 - Bonfim, Vitória - ES | CEP 29047-105 Tel: (27) 3335-7504 |
www.doencasinfecciosas.ufes.br | ppgdi.ufes@gmail.com

ASSINATURA

Documento original assinado eletronicamente, conforme MP 2200-2/2001, art. 10, § 2º, por:

PABLO MEDEIROS JABOR
ESPECIALISTA EM POL PUB E GESTAO GOVERNAMENTAL
CGEO - IJSN - GOVES
assinado em 04/07/2022 10:02:29 -03:00



INFORMAÇÕES DO DOCUMENTO

Documento capturado em 04/07/2022 10:02:29 (HORÁRIO DE BRASÍLIA - UTC-3)
por PABLO MEDEIROS JABOR (ESPECIALISTA EM POL PUB E GESTAO GOVERNAMENTAL - CGEO - IJSN - GOVES)
Valor Legal: ORIGINAL | Natureza: DOCUMENTO NATO-DIGITAL

A disponibilidade do documento pode ser conferida pelo link: <https://e-docs.es.gov.br/d/2022-D212WM>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
CARLOS GRAEFF TEIXEIRA - SIAPE 1060820
Departamento de Patologia - DPA/CCS
Em 05/07/2022 às 15:39

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/507981?tipoArquivo=O>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
CRISPIM CERUTTI JUNIOR - SIAPE 1312483
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS
Em 06/07/2022 às 03:03

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/508302?tipoArquivo=O>

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por me conceder tantas graças e por não me deixar desistir.

Ao meu pai (*in memoriam*) e a minha mãe, por investirem nos meus sonhos e acreditarem em mim. Em especial a minha mãe que, há sete anos, me ensina todos os dias o verdadeiro significado de resiliência, fé e superação.

Ao meu irmão, por estar ao meu lado, torcendo pelo meu sucesso, minha eterna gratidão.

À minha avó, aos meus tios, tias, primos e primas, pelas orações diárias. Aos meus avôs e a minha avó que já estão no céu, saudades.

Aos meus amigos de Minas Gerais e Brasília, por não se esquecerem de mim, mesmo com a distância e com a minha ausência, amo todos vocês.

À professora Beatriz Santana Caçador, por plantar em mim a semente do ensino e da pesquisa e por todo cuidado ofertado durante esse percurso. Palavras não conseguem agradecer por sua amizade, carinho e dedicação para comigo.

Ao professor Crispim Cerutti Junior, meu orientador e Professor Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), por acreditar em mim e caminhar ao meu lado, pacientemente, dedicadamente e brilhantemente, mesmo diante de todas as adversidades surgidas durante esses dois anos.

Aos professores e funcionários do PPGDI, pela dedicação, pela atenção e pelas aulas ofertadas. Em especial, ao Perlyson, por responder prontamente as minhas dúvidas.

A Letícia e Dani, pela amizade conquistada durante o mestrado, por me ouvirem e me auxiliarem, meu muito obrigada, meninas.

À Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), pela disponibilidade dos dados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Aos componentes das bancas de qualificação e de defesa pelas orientações, apontamentos, atenção e dedicação ao trabalho.

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, surgiu, na China, uma doença que foi denominada COVID-19, resultado da infecção pelo SARS-CoV-2, um novo coronavírus. Diante das altas taxas de transmissão do agente e na ausência de vacinas, uma série de medidas foram tomadas para evitar sua disseminação. No Brasil, no início da pandemia, as notificações dos casos da doença para as autoridades abrangeram somente os casos graves. Além disso, a implementação de medidas preventivas ocorreu, geralmente, no âmbito estadual, não compreendendo as especificidades locais e as reais necessidades. Quando se considera o contexto de uma doença infecciosa de transmissão direta (doença contagiosa), supõem-se que locais com maiores contingentes populacionais atuem como pontos críticos para sua disseminação. Consequentemente, a compreensão da relação entre densidade demográfica e disseminação de uma doença como a COVID-19 poderia proporcionar uma maior racionalidade no estabelecimento de políticas de saúde, inclusive pelo melhor dimensionamento da modalidade de isolamento social, que passaria a ser adaptado às diversas realidades. **Objetivo:** Descrever a relação entre densidade populacional e disseminação da COVID-19 em municípios de diferentes densidades demográficas no estado do Espírito Santo. **Métodos:** Estudo transversal realizado em uma subamostra do inquérito populacional no estado do Espírito Santo, entre os meses de maio e junho de 2020. Realizou-se duas amostragens, com intervalo de trinta dias, em cada setor censitário selecionado, porém em residências diferentes. Foi sorteado um indivíduo de cada residência para a coleta de informações sobre o perfil sociodemográfico e os aspectos clínicos e para a realização do teste sorológico para SARS-CoV-2. Respeitaram-se todos os aspectos éticos. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** A prevalência de resultados positivos para COVID-19 nos municípios de Aracruz, Barra de São Francisco, Castelo, Guaçuí, Guarapari, Pedro Canário, São Gabriel da Palha e Venda Nova do Imigrante, na 1ª etapa, foi de 0,25%, enquanto, na 3ª etapa, foi de 2,26% ($p < 0,05$). Para o grupo dos municípios de Baixo Guandu, Conceição da Barra, Ecoporanga, Iúna, Maratáizes, Santa Maria do Jetibá, Sooretama e Viana, na 2ª etapa, a prevalência foi de 2,11%, atingindo 7,36% na 4ª etapa ($p < 0,05$). A correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência entre as etapas não foi significativa ($p > 0,05$). Em relação ao perfil sociodemográfico, entre os indivíduos com resultados positivos do teste de anticorpos contra o SARSCoV- 2, 38,2% encontravam-se na faixa etária entre 21 e 40 anos, 60,9% eram do sexo feminino, 53,1% se autodeclararam da raça e cor da pele parda, 25,0% possuíam ensino médio completo. Além disso, 44,6% moravam em domicílio em que havia entre zero e três pessoas e 42,2% moravam em domicílio em que habitavam entre quatro e seis pessoas ($p < 0,05$). Quanto às comorbidades, 28,9% possuíam

hipertensão arterial sistêmica, 12,5% apresentavam obesidade e 8,6% eram portadores de diabetes mellitus ($p>0,05$). No que diz respeito aos sinais e sintomas, 36,6% eram assintomáticos, seguidos por 36% com anosmia, 34,4% que referiam febre, 34,4% que tinham tosse, 29,7% com fadiga e 25,7% com mialgia ($p<0,05$). **Conclusão:** O estudo demonstrou uma disseminação rápida e precoce da COVID-19 mesmo em municípios de menor porte. Não houve correlação entre diferença de prevalência entre as etapas e densidades demográficas dos municípios, corroborando um padrão de transmissão altamente efetivo em qualquer circunstância de exposição. Em linhas gerais, compreender fatores como a densidade demográfica é essencial para prevenir e prever a propagação de doenças infecciosas. Ainda, a caracterização das áreas de transmissão em termos de aspectos sociodemográficos, comorbidades e sintomas relatados pode auxiliar na elaboração de políticas públicas quanto a testagem e distanciamento social, além de propiciar um manejo mais adequado dos indivíduos.

Palavras-chave: Prevalência; Estudos Transversais; Infecções por coronavírus; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, a disease called COVID-19 emerged in China from infection by SARS-CoV-2, a new coronavirus. The high transmission rate of the agent and the absence of vaccines made necessary a series of measures to prevent its spread. At the beginning of the pandemic in Brazil, notifications of disease cases to the authorities covered only severe cases. In addition, the implementation of preventive measures generally took place at the state level, not contemplating local specificities and real needs. When considering the context of an infectious disease of direct transmission, the perception is that places with greater population contingents act as critical points for its spread. Consequently, understanding the relationship between population density and the dissemination of a disease such as COVID-19 could provide greater rationality in establishing health policies, including better dimensioning the modality of social isolation and adapting it to different realities. **Objective:** To describe the relationship between population density and the spread of COVID-19 in municipalities of different demographic densities in the state of Espírito Santo. **Methods:** The research team performed a cross-sectional study on a subsample of the population survey in the state of Espírito Santo between May and June 2020. Two samples were taken, with an interval of thirty days, in each selected census sector, but in different houses. The random selection of one individual by household provided sociodemographic, clinical, and serological information regarding SARS-CoV-2. The research team respected all ethical aspects. The significance level adopted was 5%. **Results:** The prevalence of positive results for COVID-19 in the municipalities of Aracruz, Barra de São Francisco, Castelo, Guaçuí, Guarapari, Pedro Canário, São Gabriel da Palha and Venda Nova do Imigrante, in the 1st stage, was 0.25% , while in the 3rd stage it was 2.26% ($p < 0.05$). For the group of municipalities of Baixo Guandu, Conceição da Barra, Ecoporanga, Iúna, Marataízes, Santa Maria do Jetibá, Sooretama and Viana, in the 2nd stage, the prevalence was 2.11%, reaching 7.36% in the 4th stage ($p < 0.05$). The correlation between population density and the difference in prevalence between the stages was not significant ($p > 0.05$). Regarding the sociodemographic profile, among individuals with positive antibody test against SARSCoV-2, 38.2% were between 21 and 40 years old, 60.9% were female, 53.1 % declared themselves to be of mixed race, and skin color, 25.0% had completed high school. In addition, 44.6% lived in a household with between zero and three people, and 42.2% lived in a space with four to six people ($p < 0.05$). As for comorbidities, 28.9% had systemic arterial hypertension, 12.5% were obese, and 8.6% had diabetes *mellitus* ($p > 0.05$). Regarding signs and symptoms, 36.6% were asymptomatic, 36% has anosmia, 34.4% reported fever, 34.4% had a

cough, 29.7% fatigue, and 25.7% has myalgia ($p < 0.05$). **Conclusion:** The study demonstrated a rapid and early spread of COVID-19 even in smaller municipalities. There was no correlation between the difference in prevalence between the stages and the demographic densities of the cities, which corroborates a highly effective transmission pattern in any circumstance of exposure. In general, understanding factors such as population density is essential to preventing and predicting the spread of infectious diseases. Thus, the disease profile can guide public policies about testing and social distancing. It can also provide adequate management of individuals.

Keywords: Prevalence; Cross-sectional Studies; Coronavirus infections; Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura do SARS-CoV-2.....	27
Figura 2- Sintomas da COVID-19.....	29
Figura 3- Medidas preventivas contra a COVID-19.....	34
Figura 4- Fluxograma de notificação e registro de casos suspeitos de COVID-19.....	39
Figura 5- Fluxograma de datas das coletas do inquérito sorológico realizado no estado do Espírito Santo, Brasil, 2020	46
Figura 6 - Distribuição geográfica dos municípios das coletas do inquérito sorológico realizado no estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	48
Figura 7- Prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 na 1ª e 3ª etapas do inquérito sorológico em municípios do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	52
Figura 8- Prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 na 2ª e 4ª etapas do inquérito sorológico em municípios do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	53
Figura 9- Diferença de prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 em diversas realidades do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	54
Figura 10- Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência na 1ª e 3ª etapas do inquérito sorológico em municípios de menor densidade demográfica do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	55
Figura 11- Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência na 2ª e 4ª etapas do inquérito sorológico em municípios de menor densidade demográfica do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	55
Figura 12- Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência entre municípios com maiores densidades demográficas do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.....	56
Figura 13- Distribuição percentual de sintomas autorreferidos por indivíduos participantes do estudo com resultados positivos no teste para anticorpos contra o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Média e desvio padrão para a diferença de prevalência entre as etapas do inquérito para municípios com baixa e alta densidades demográficas do estado Espírito Santo, Brasil, 2020.....	57
Tabela 2- Frequências absolutas e relativas das características sociodemográficas dos indivíduos participantes do estudo sobre soroprevalência para o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.....	58
Tabela 3- Frequências absolutas e relativas de comorbidades autorreferidas por indivíduos participantes do estudo em relação aos resultados do teste para anticorpos contra o SARS-CoV-2, Espírito Santo, Brasil, 2020.....	59
Tabela 4- Resultados do teste V de <i>Cramer</i> , com resultados positivos do teste para anticorpos contra o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP-UVV	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Vila Velha
COVID-19	do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CoVs	Coronavírus
ELISA	do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	Agência Europeia de Medicamentos, do inglês <i>European Medicines Agency</i>
EPI	Equipamento de proteção individual
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
hab	Habitantes
hab/km ²	Habitantes por quilômetro quadrado
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IJSN	Instituto Jones dos Santos Neves
IL	Interleucina
LACEN	Laboratório central
MERS-CoV	Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio
MS	Ministério da Saúde

mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NIH	do inglês <i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PHE	do inglês <i>Public Health England</i>
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PPGDI	Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas
PPGSC	Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
Proteína E	Envoltório glicoproteico
Proteína M	Membrana lipídica
Proteína N	Nucleocapsídeo viral
Proteína S	Glicoproteína de pico
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, do inglês <i>Reverse transcription – polymerase chain reaction</i>
SARS	do inglês <i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV	do inglês <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	do inglês <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SESA-ES	Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIVEP-gripe	Sistema de Vigilância da Gripe
SPSS	do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SpO2	Saturação de oxigênio
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TVC	Trombose venosa cerebral
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VBM	Variante sendo monitoradas, do inglês <i>Variants Being Monitored</i>
VoC	Variante de preocupação, do inglês <i>Variant of Concern</i>
VoHC	Variante de alta consequência, do inglês <i>Variant of High Consequence</i>
VoI	Variante de interesse, do inglês <i>Variant of Interest</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
2 REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1 Breve histórico dos coronavírus	25
2.2 Características do SARS-CoV-2	26
2.3 Modos de transmissão do SARS-CoV-2 e manifestações clínicas da COVID-19....	28
2.4 Diagnóstico da COVID-19	30
2.5 Tratamento da COVID-19	32
2.6 Prevenção da COVID-19.....	33
2.7 Notificação da COVID-19.....	37
2.8 Epidemiologia da infecção pelo SARS-CoV-2	39
3 JUSTIFICATIVA	44
4 OBJETIVOS	45
4.1 Objetivo geral	45
4.2 Objetivos específicos	45
5 MÉTODOS	46
5.1 Delineamento.....	46
5.2 Procedimentos da coleta	49
5.3 Desfechos	50
5.4 Análise estatística dos dados	50
5.5 Aspectos Éticos	51
5.6 Apoio Financeiro	51
6 RESULTADOS	52
7 DISCUSSÃO	62
7.1 Densidade Demográfica e a COVID-19	62
7.2 Aspectos sociodemográficos e a COVID-19.....	64
7.3 Comorbidades relacionadas à COVID-19	66
7.4 Sintomas relacionados à COVID-19	68

7.5 Limitações do estudo	70
7.6 Contribuições do estudo	70
8 CONCLUSÕES.....	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE A- ROTEIRO DA ENTREVISTA	89
APÊNDICE B- APROVAÇÃO ÉTICA.....	91
APÊNDICE C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO... 	95
APÊNDICE D- ARTIGO DA DISSERTAÇÃO	97

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu, em Wuhan, na China, uma série de casos de pneumonia, que, posteriormente, foram relacionados ao mercado de atacados de frutos do mar, Huanan, local onde muitas espécies de animais vivos são vendidas. A doença, foi denominada COVID-19 e o vírus responsável pela infecção foi caracterizado como um novo membro do grupo dos coronavírus de ácido ribonucleico (RNA) envelopado: o SARS-CoV-2 (HUI *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020).

Devido à alta taxa, ao potencial de transmissão, à quantidade de infectados assintomáticos e às falhas em sua identificação, pesquisas para identificar os infectados e evitar a disseminação da COVID-19 foram desenvolvidas (WHO, 2020).

Assim, na ausência de vacinas eficazes para enfrentar uma doença que se propaga rapidamente, medidas preventivas individuais são necessárias, mas, concomitantemente, devem ser adotadas medidas de alcance comunitário. Por exemplo, medidas comunitárias incluem restrições ao funcionamento de escolas, universidades, locais de convívio comunitário e transporte público, além de outros locais com aglomeração de pessoas, como aqueles que albergam eventos sociais e esportivos, teatros, cinemas e estabelecimentos comerciais que não sejam caracterizados como prestadores de serviços essenciais. Já medidas individuais, correspondem a lavagem correta das mãos e uso de máscaras, entre outras (OLIVEIRA *et al.*, 2020). A vacinação compreende uma forma prioritária de diminuir a propagação das pandemias. Entretanto, estudos, experimentos, validações e autorizações fazem o seu desenvolvimento tornar-se um longo processo.

Assim, adoção de tais medidas é recomendada com base na experiência dos países afetados pela COVID-19, nas recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e nas evidências disponíveis, até o momento, sobre intervenções efetivas para o controle da doença a partir de estudos realizados em outras nações. Neste sentido, o momento da adoção dessas medidas e o tempo de duração são fundamentais para seu sucesso (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A situação de transmissão sustentada em nível de comunidade reforça a necessidade de uma melhor compreensão da propagação da doença, uma vez que tal informação representa, potencialmente, embasamento para um melhor planejamento das estratégias visando à sua prevenção e ao seu controle. Tais dados de propagação da doença e outras informações necessárias podem ser obtidos por meio das notificações realizadas pelos estabelecimentos de saúde (GANDHI; YOKOE; HAVLIR, 2020).

No Brasil, vale considerar que as notificações de casos, no início da pandemia, abrangeram, em várias localidades, somente aqueles que evoluíram para internação hospitalar,

o que gera dificuldade em se conhecer a extensão do acometimento da doença em nível populacional. Os pacientes com síndrome gripal branda, apresentando poucos sintomas e sem sinais de gravidade, foram orientados a permanecerem em casa durante um período de 14 dias, recorrendo aos serviços de saúde apenas se apresentassem sinais de gravidade da doença (BRASIL, 2020a).

Além disso, no Brasil, a implementação de medidas restritivas à população ocorreu de forma geral e ampla em termos geográficos, geralmente a partir de políticas estabelecidas no âmbito estadual (BRASIL, 2020a), não sendo possível compreender se o impacto da infecção nas grandes metrópoles é o mesmo que ocorre nos municípios menores.

Por definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), densidade demográfica é o número médio de habitantes por quilômetros quadrados (hab/km²), ou seja, o número de pessoas em relação a uma unidade de área, geralmente os setores censitários. Este dado é obtido por meio do cálculo entre população absoluta (o número total de habitantes do local) e a área ocupada por esse mesmo contingente populacional (geralmente expressa em quilômetros quadrados). Assim, quando a densidade é pequena, o local é pouco povoado e, quando a densidade é alta, o local é altamente povoado (BRASIL, 2020a).

Neste sentido, estudos sugerem que áreas densamente povoadas possuem uma transmissão maior de doenças contagiosas, devido a uma relação positiva e significativa entre a densidade demográfica e tais doenças. Dessa forma, evidenciam, ainda, que locais com uma maior densidade demográfica tendem a um contato mais próximo e uma interação maior entre as pessoas, o que os torna potenciais pontos críticos para a alta disseminação das doenças infecciosas, como a COVID-19 (ARIF; SENGUPTA, 2020; HAMIDI; SABOURI; EWING, 2020; JO; HONG; SUNG, 2021; MARTINS-FILHO, 2021; AGUILAR *et al.*, 2022).

Assim, a compreensão da relação entre densidade demográfica e a disseminação da COVID-19 poderia proporcionar uma maior racionalidade para o estabelecimento de políticas de saúde e diversos meios de isolamento social, ao adaptá-los às diversas realidades demográficas.

Surge, então, o questionamento quanto à relação entre a densidade populacional e a disseminação da COVID-19, ao percentual de acometidos e à progressão da doença nos municípios de menor porte no estado do Espírito Santo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Breve histórico dos coronavírus

O fenômeno das doenças emergentes possui determinação multifatorial e impõe-se perante as estruturas de saúde pública mundial. Eventos do século XXI, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a epidemia de febre hemorrágica do Ebola do oeste da África e o advento das infecções congênicas por Zika vírus, têm tornado necessário o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento das doenças virais (BULIVA *et al.*, 2017).

As infecções respiratórias virais representam a principal causa de morbidade e mortalidade em humanos e animais em todo o mundo. Existem mais de 200 tipos diferentes de vírus conhecidos por causar doenças respiratórias, como vírus influenza, rinovírus, adenovírus, coronavírus, metapneumovírus e ortopneumovírus (KRISHNAMOORTHY; SWAIN; VERMA; GUNTHER, 2020).

Neste sentido, destaca-se que os coronavírus constituem-se em uma família de vírus causadores de doenças respiratórias em homens e animais, dando origem a casos investidos de significativa gravidade e com letalidade importante (JIE; FANG; ZHENG-LI, 2019). Os indivíduos acometidos com o vírus, devido aos quadro respiratórios graves, demandam, muitas vezes, cuidados de terapia intensiva para oferecer suporte de vida até a eliminação completa da doença, pois, ainda hoje, não há tratamento específico para esta família de vírus (YANG *et al.*, 2020a).

Em novembro de 2002, na província de Guangdong, na China, um coronavírus (SARS-CoV), denominado a partir da sigla SARS (do inglês para síndrome respiratória aguda grave), começou a ser transmitido entre a população, principalmente aos pacientes e profissionais de saúde de um hospital regional. Uma das pessoas atendidas nesse hospital viajou para Hong Kong, transmitindo o vírus para os hóspedes do hotel em que se hospedou e para pessoas da cidade. A transmissão do vírus foi se multiplicando e, com isso, houve uma epidemia internacional, que atingiu 26 países e acometeu 8.000 pessoas, das quais 774 morreram (JIE; FANG; ZHENG-LI, 2019).

A partir de diversos estudos, apreendeu-se que a transmissão do SARS perdia força a partir da segunda passagem do vírus, ou seja, um indivíduo que adquiria a doença de um primeiro caso transmitia para outra pessoa, mas, a partir desta outra pessoa, a transmissão se tornava menos provável. Tal fato acarretou uma menor transmissão, sendo, em 2004, registrados os últimos casos (JIE; FANG; ZHENG-LI, 2019; YANG *et al.*, 2020a).

Novamente, em setembro de 2012, infecções respiratórias por um novo coronavírus (MERS-CoV) começaram a ser notificadas na Arábia Saudita. Este novo vírus, ao contrário do SARS, possuía uma transmissão muito difícil entre as pessoas. Constatou-se que houve um surto satélite na Coreia do Sul e poucos casos diagnosticados em outros 27 países, até o ano de 2019. Evidencia-se que a doença ficou restrita ao Oriente Médio, com 80% dos casos notificados na Arábia Saudita. Por outro lado, o MERS-CoV acarretou uma letalidade mais alta do que aquela da SARS (WHO, 2019; KRISHNAMOORTHY; SWAIN; VERMA; GUNTHER, 2020).

Já em dezembro de 2019, um novo coronavírus foi detectado a partir da cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China. A doença é causada pelo SARS-CoV-2, que, juntamente com o SARS-CoV e o MERS-CoV, pertence ao grupo dos betacoronavírus. O espectro da doença varia de indivíduos assintomáticos até pacientes com doença grave, o que, muitas vezes, pode resultar em óbito (LU *et al.*, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

2.2 Características do SARS-CoV-2

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados, com genoma composto por uma molécula de RNA de fita simples, não segmentada, de polaridade positiva, tendo, o vírion, a aparência de coroa, por isso o nome coronavírus. Pertencem à subfamília Orthocoronavirinae da família Coronaviridae (ordem Nidovirales), classificando-se em quatro gêneros: *Alfacoronavirus* (alphaCoV), *Betacoronavirus* (betaCoV), *Deltacoronavirus* (deltaCoV) e *Gamacoronavirus* (gamaCoV) (CASCELLA *et al.*, 2022).

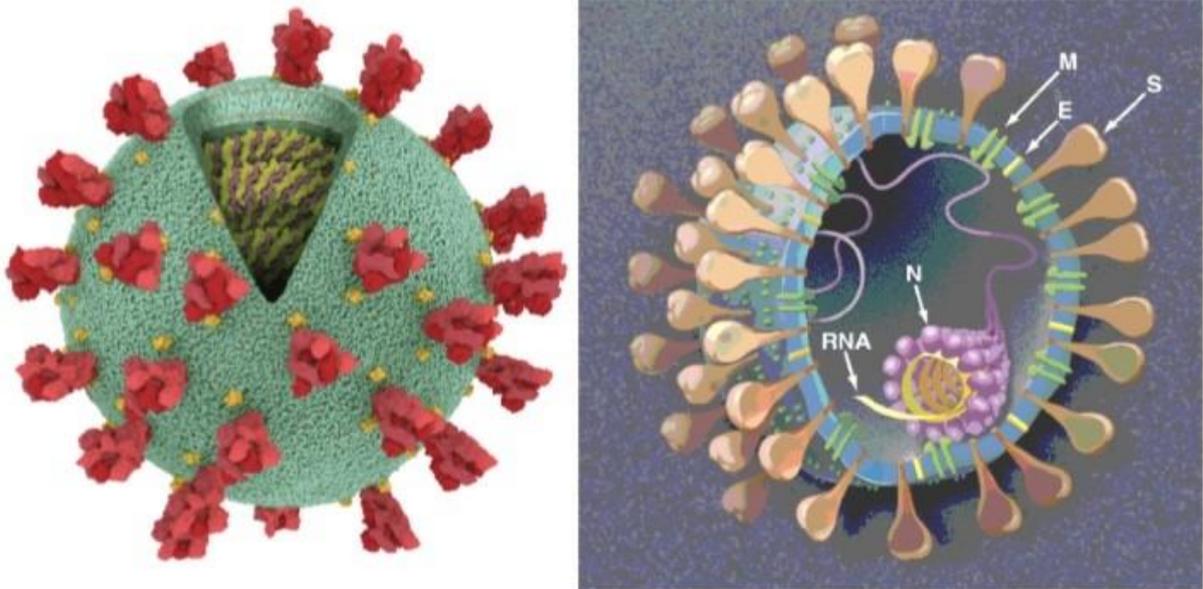
Até o momento, destacam-se sete coronavírus capazes de infectar humanos, sendo os mais comuns: HCoV-OC43 e HCoV-HKU1, betaCoVs da linhagem A, e HCoV-229E e HCoV-NL63, alfaCoVs, os quais podem causar resfriados comuns e infecções autolimitadas do trato respiratório superior em indivíduos imunossuprimidos. Ainda, outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV, são considerados mais virulentos e capazes de causar epidemias, cuja expressão principal são manifestações respiratórias (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020; CASCELLA *et al.*, 2022).

O SARS-CoV-2 constitui-se em um novo betaCoV pertencente ao mesmo subgênero do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). As evidências indicam que o vírus é sensível aos raios ultravioleta e ao calor e que resiste a temperaturas tão baixas quanto menos de 0°C. Além disso, pode ser inativado por solventes lipídicos, incluindo éter (75%), etanol, desinfetante contendo cloro, ácido peroxiacético e clorofórmio, mas não pela clorexidina (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Adicionalmente, há uma elevada propensão do SARS-CoV-2 à evolução genética, resultando em múltiplas variantes, como *Alfa*, *Beta*, *Gama*, *Delta*, *Omicron*, *Epsilon*, *Zeta*, *Kappa* e *Lambda*, entre outras (CASCELLA *et al.*, 2022). Segundo estudo de Voskarides (2022), a origem do SARS-CoV-2 é incerta, pois, apesar de se relatar que o vírus pode ter evoluído de uma cepa encontrada em morcegos, evidências sugerem que ele já existia antes da pandemia e que já possuía afinidade de ligação com receptores na superfície de células humanas.

Conforme pode ser observado na figura 1, o SARS-CoV-2 é composto por cinco estruturas principais: membrana lipídica (M), espícula de contato do vírus com receptores celulares (S), envoltório glicoproteico (E), material genético viral positivo (RNA) e capsídeo proteico (N) (UZUNIAN, 2020).

Figura 1- Estrutura do SARS-CoV-2.



Fonte: Uzunian (2020).

A ligação do vírus com a célula-alvo ocorre por meio da proteína S ou *spike*, que interage com a célula e entra em contato com o receptor celular proteico denominado enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). O receptor ACE2 é amplamente expresso em células epiteliais dos alvéolos pulmonares, em enterócitos do intestino delgado, em células endoteliais venosas e arteriais e, também, em células da mucosa oral (BORGES; SUZUKAWA; ZANLUCA; SANTOS, 2020).

Para ganhar o interior das células hospedeiras, o SARS-CoV-2 depende da ACE2, que possui capacidade de clivar e ativar a proteína S, permitindo que o vírus se ligue ao receptor da

ACE2, favorecendo a sua adesão à membrana plasmática celular, determinando sua entrada (UZUNIAN, 2020; BORGES, SUZUKAWA, ZANLUCA, SANTOS, 2020; CASCELLA *et al.*, 2022).

Assim, após a etapa de fusão das proteínas – vírus e receptor ACE2 – ocorre a fusão da membrana lipídica do vírus com a membrana plasmática celular e o desnudamento, quando o nucleocapsídeo viral é liberado no citoplasma e o RNA viral torna-se disponível para a tradução, como um RNA mensageiro (mRNA). Posteriormente, as moléculas de RNA positivas produzidas são liberadas e ocorre a síntese das proteínas virais (UZUNIAN, 2020; BORGES; SUZUKAWA; ZANLUCA; SANTOS, 2020; CASCELLA *et al.*, 2022).

Quando o vírus entra no trato respiratório, infecta uma variedade de células, como células epiteliais alveolares e células endoteliais vasculares, as quais irão sinalizar e, assim, desencadear a produção de citocinas antivirais. O hospedeiro, então, desenvolve uma resposta imune exacerbada contra o SARS-CoV-2 para conter a infecção, o que resulta em uma ação imunopatogênica, levando a danos ao tecido pulmonar. A partir disso e de uma série de mecanismos, pode ocorrer a formação de edema pulmonar e ativação do endotélio, o que interfere na troca gasosa e leva a hipóxia, causando insuficiência respiratória (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

Além do trato respiratório, o vírus pode infectar também tecidos cardíacos, podendo causar lesão miocárdica, miocardite, síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio, arritmia cardíaca, parada cardíaca, doença tromboembólica venosa e insuficiência cardíaca (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

2.3 Modos de transmissão do SARS-CoV-2 e manifestações clínicas da COVID-19

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre por meio de gotículas e aerossóis contendo o vírus infeccioso, expelidas pela saliva, por espirro e por tosse de indivíduos pré-sintomáticos, assintomáticos ou sintomáticos. Além disso, as partículas virais podem ficar suspensas no ar por algum tempo e distância, o que permite a transmissão do vírus infeccioso também por aerossóis, o que depende de vários fatores, como confinamento do ambiente, umidade relativa do ar e carga viral. Outra forma de transmissão ocorre ao se depositarem as partículas virais em superfícies que estejam no entorno, como pisos e objetos (configurando superfícies contaminadas, de onde a transmissão ocorrerá mediante o contato com os olhos e a boca, intermediado pelas mãos) (OPAS, 2020a; KAMPF *et al.*, 2020; TELLIER, 2022).

O estudo de Borges, Suzukawa, Zanluca e Santos (2020) demonstrou que as partículas de SARS-CoV-2 podem se manter viáveis por períodos que variam de minutos a horas,

dependendo do tipo de superfície e da carga viral depositada sobre elas. Além disso, um estudo de Karia *et al.* (2020) demonstrou que, em alguns casos, pode ocorrer transmissão fecal-oral e transmissão vertical.

O período médio de incubação da doença situa-se entre cinco e dez dias. A transmissibilidade a partir das pessoas infectadas varia, em média, entre uma duração de sete dias e de 11 dias, com ou sem o aparecimento de sinais e sintomas (ALENE *et al.*, 2021; QUESADA *et al.*, 2021).

O *National Institute of Health* (NIH, 2022) emitiu diretrizes que classificam a COVID-19 em cinco formas distintas:

- Infecção assintomática ou pré-sintomática: indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2 sem quaisquer sintomas clínicos;
- Doença leve: indivíduos que apresentam algum sintoma, como febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, cefaleia, dor muscular, náusea, vômito, diarreia ou anosmia;
- Doença moderada: indivíduos que apresentam sintomas respiratórios com saturação de oxigênio (SpO₂) \geq 94% em ar ambiente;
- Doença grave: indivíduos que apresentam SpO₂ \leq 94% em ar ambiente;
- Doença crítica: indivíduos com insuficiência respiratória aguda, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos.

Assim, os sintomas mais comuns, conforme apresentado na figura 2, incluem febre, coriza, cefaleia, tosse, mialgia, dor de garganta, dificuldade para respirar, anosmia (perda de olfato), ageusia (perda de paladar), náusea e diarreia (DI; WU; LIU; YANG, 2020; BRASIL, 2020a).

Figura 2- Sintomas da COVID-19.



Fonte: Brasil (2020a).

2.4 Diagnóstico da COVID-19

Para o diagnóstico da doença, primeiramente, os profissionais de saúde precisam obter um histórico clínico detalhado sobre início e duração dos sintomas, exposição a pessoas com infecção por SARS-CoV-2, comorbidades preexistentes e medicamentos utilizados, entre outros (CASCELLA *et al.*, 2022).

A partir das evidências, depreende-se que todos os indivíduos com sinais e sintomas devem ser testados. Além disso, aqueles com sintomas atípicos de COVID-19 ou qualquer pessoa que tenha tido contato com outra pessoa positiva para o vírus devem ser testados, mesmo na ausência de sintomas (CASCELLA *et al.*, 2022). Assim, os testes de diagnóstico para COVID-19 destacam-se como um instrumento essencial para rastrear a propagação da doença.

O padrão-ouro para diagnóstico da COVID-19 é o teste molecular de detecção de ácidos nucleicos através de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). Considera-se como um teste útil para rastrear a propagação da doença, identificando cepas e mutações na realização de sequenciamento. Entretanto, não pode detectar infecções passadas ou quantificar a carga viral, que se torna indetectável no final do curso da doença (LAUREANO; RIBOLDI, 2020).

Estudos relatam que as cargas virais de SARS-CoV-2 atingem picos logo após o início dos sintomas e diminuem com o tempo, geralmente até completar-se uma semana (FENG *et al.*, 2020; LAUREANO; RIBOLDI, 2020). Portanto, recomenda-se a coleta de amostras para a realização de RT-PCR entre o terceiro e o quinto dia após o início dos sintomas (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Neste sentido, conforme Yang *et al.* (2020b), 11% das amostras de escarro, 27% das nasais e 40% das amostras de garganta, em seu estudo, foram falsamente negativas. Já Arevalo-Rodriguez *et al.* (2020), relataram que os falsos negativos podem chegar a 54% das amostras. Quanto a sensibilidade e especificidade, em estudo de Padhye (2020), a taxa de sensibilidade foi de 70,7% e a de especificidade de 83%. Por sua vez, um estudo italiano relatou valores entre 62% e 94% para sensibilidade (BISOFFI *et al.*, 2020). Já Dias *et al.* (2020), relatam sensibilidade entre 63% e 92% e especificidade próxima a 100%.

No Brasil, o diagnóstico laboratorial é realizado pela rede de laboratórios denominados Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), situados em todos os 27 estados e no Distrito Federal. Eles são responsáveis pela caracterização antigênica e genética dos vírus circulantes e pela identificação de novos subtipos. Os dados disponibilizados pelos resultados dos exames são fundamentais para as atividades de vigilância de COVID-19, influenza e outras doenças virais respiratórias (BRASIL, 2016a).

Outra forma de diagnóstico ocorre por meio do teste imunológico com detecção de anticorpos produzidos pelo organismo contra a infecção viral (TOUMA, 2020). Entretanto, este teste não é recomendado para a confirmação diagnóstica de pacientes com sintomas recentes, devendo ser utilizado, principalmente, com a finalidade de vigilância (PEELING *et al.*, 2020).

Os anticorpos da classe IgM podem ser identificados a partir do quinto dia após o início dos sintomas e os da classe IgG a partir do décimo dia. Assim, os testes mais utilizados são aqueles baseados em ensaios do tipo fluxo lateral (LFA) e do tipo imunoenzimático (ELISA) (GOUDOURIS, 2021; YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021). Segundo Books e Saswati (2021) e Albert *et al.* (2021), a sensibilidade dos testes varia entre 61% e 79,6%. Já a especificidade, varia entre 98,2% e 100%.

Testes de detecção de antígenos podem ser usados para auxiliar no diagnóstico da COVID-19, constituindo-se em estratégias rápidas para diagnóstico da doença, podendo ser realizados em unidades de saúde, terminais de aeroportos e rodoviárias, com resultado disponível em cerca de 20 minutos (PAVIA; PLUMMER, 2021; HAHN, M. *et al.*, 2021). Entre estes testes, destaca-se o SOFIA 2, que detecta a proteína N do SARS-CoV e do SARS-CoV-2. Ele apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 100% (LAUREANO; RIBOLDI, 2020; TALEGHANI; TAGHIPOUR, 2020; HAHN, M. *et al.*, 2021).

Ainda, incluem-se alguns exames de rotina no auxílio para o diagnóstico da COVID-19, como hemograma completo, testes de avaliação do sistema de coagulação e testes que avaliam a atividade inflamatória (GOUDOURIS, 2021; YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021). A diminuição de linfócitos acompanhada de trombocitopenia e o aumento do tempo de protrombina, com o tempo prolongado de tromboplastina parcial ativada, encontram-se entre os achados mais comuns. Ainda, a velocidade de hemossedimentação, a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina encontram-se aumentadas nos indivíduos com a doença (POURBAGHERI-SIGAROODI; BASHASH; FATEH; ABOLGHASEMI, 2020).

A Tomografia Computadorizada (TC) do tórax não é recomendada para rastreamento da doença, nem como teste de diagnóstico. Ela somente é utilizada em pacientes hospitalizados, com sintomas de pneumonia e com indicação clínica específica, servindo para auxiliar no diagnóstico. Quando utilizada a RT-PCR como referência, a TC do tórax apresenta sensibilidade alta (97%), porém, baixa especificidade (25%). Indivíduos assintomáticos podem apresentar-se com alterações pulmonares detectadas pelo exame menos frequentemente do que indivíduos sintomáticos. As características comuns em pacientes afetados por COVID-19 incluem opacidades em vidro fosco e consolidação envolvendo os pulmões bilateralmente, com uma distribuição periférica (BAO *et al.*, 2020; CHATE *et al.*, 2020).

2.5 Tratamento da COVID-19

O tratamento da COVID-19 estrutura-se de maneira específica, conforme a gravidade da doença e os fatores de risco. O curso clínico da doença ocorre em duas fases. A fase inicial ocorre quando a replicação do SARS-CoV-2 é maior, o que acontece antes ou logo após o início dos sintomas. Medicamentos antivirais e tratamentos baseados em anticorpos provavelmente serão mais eficazes durante esse estágio de replicação viral. A fase posterior é impulsionada por um estado hiperinflamatório induzido pela liberação de citocinas e pela ativação do sistema de coagulação, o que causa um estado pró-trombótico. Nessa fase, medicamentos anti-inflamatórios, como corticosteróides, terapias imunomoduladoras ou uma combinação dessas terapias podem ajudar a combater a inflamação excessiva (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020).

Os medicamentos antivirais, como remdesivir, possuem um amplo espectro antiviral e podem agir como inibidores da replicação do SARS-CoV-2 nas células epiteliais das vias aéreas nasais e brônquicas humanas (WANG *et al.*, 2020). Assim, segundo estudo de Ansems *et al.* (2021), o remdesivir pode ser benéfico no tratamento de pacientes com a COVID-19, porém, interfere pouco no tempo de ventilação e nas mortes. No mesmo sentido, o molnupiravir e o nirmatrelvir também inibem a replicação do SARS-CoV-2, contribuindo para reduzir o risco de hospitalização ou morte em adultos não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada, conforme estudos de Wen *et al.* (2022) e Bernal *et al.* (2022).

Os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 bloqueiam a entrada do vírus por se ligarem à proteína *spike* e impedirem sua ligação à enzima conversora de angiotensina 2 nas células hospedeiras alvo (TAYLOR *et al.*, 2021). Dessa forma, a terapia combinada com bamlanivimabe e etesevimabe, segundo estudo de Dougan *et al.* (2021), foi eficaz na redução do risco de hospitalização relacionada à COVID-19 e progressão para doença grave. Resultou também em reduções na carga viral de SARS-CoV-2 (DOUGAN *et al.*, 2021).

O casirivimabe e o imdevimabe também agem no domínio de ligação ao receptor da proteína S do SARS-CoV-2, bloqueando a entrada viral nas células hospedeiras. Em estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), entre 2020 e 2021, a combinação destes anticorpos monoclonais reduziu a carga viral nas vias aéreas superiores e diminuiu o tempo de internação hospitalar e de duração dos sintomas (WEINREICH *et al.*, 2021; RECOVERY, 2022).

O sotrovimabe age neutralizando o SARS-CoV-2 pela ligação a um epítopo localizado no domínio da proteína *spike* do vírus. Estudos evidenciam que o seu uso em pacientes não

hospitalizados e com doença de grau leve a moderado reduziu a progressão da doença e o risco de um desfecho grave (GUPTA *et al.*, 2021; GUPTA *et al.*, 2022).

Ainda, o tocilizumabe inibe o receptor da interleucina-6 (IL-6) e reduz a produção do excesso de citocinas, considerado como principal causa de morbidade em pacientes críticos com a COVID-19 por proporcionar falência de órgãos e morte. Assim, alguns estudos descreveram o uso de tocilizumabe em pacientes graves, observando-se melhora nos parâmetros respiratórios e laboratoriais, como níveis de ferritina, PCR e D-dímero (DÍAZ *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; BARTOLETTI *et al.*, 2022).

Os corticosteroides, representados pela dexametasona, segundo os estudos Recovery (2021) e de Chaudhuri *et al.* (2021), reduziram a mortalidade em pacientes que receberam suporte respiratório, seja por ventilação mecânica ou por aporte de oxigênio, porém, não foram efetivos na recuperação dos casos sem uso de ventilação. Assim, seu uso não é recomendado em pacientes não graves (SOUZA *et al.*, 2021; BARTOLETTI *et al.*, 2022).

Os antimaláricos, como a hidroxicloroquina e a cloroquina, apesar de terem sido, inicialmente, incluídos em protocolos hospitalares, principalmente em pacientes graves, não apresentaram efeitos benéficos para a doença. Assim, o uso desses medicamentos encontra-se fortemente contraindicado (CALVACANTI *et al.*, 2020; DÍAZ *et al.*, 2020; BARTOLETTI *et al.*, 2022).

Os antiparasitários, como a ivermectina, com base na atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, foram avaliados em ensaios clínicos randomizados. Entretanto, seu uso não resultou em menor incidência de internações e não impediu a progressão para doença grave (LIM *et al.*, 2022; REIS *et al.*, 2022). Assim, não se recomenda o uso de tais medicamentos para tratar a COVID-19, nem mesmo para tratamento precoce (TEMPLE; HOANG; HENDRICKSON, 2021; REIS *et al.*, 2022; BARTOLETTI *et al.*, 2022).

Já os antimicrobianos, só devem ser prescritos em pacientes com COVID-19 se houver suspeita ou confirmação de coinfeção bacteriana ou de infecção secundária. Seu uso desmedido pode levar ao aumento da resistência bacteriana (BARTOLETTI *et al.*, 2022; KAMEL *et al.*, 2022).

2.6 Prevenção da COVID-19

As medidas preventivas transitam entre evitar aglomerações, manter o distanciamento entre pessoas, adotar o isolamento social, manter a lavagem correta das mãos e utilizar máscaras (UZUNIAN, 2020). A seguir, a figura 3 indica, de maneira ilustrativa, as medidas preventivas para evitar a COVID-19.

Figura 3- Medidas preventivas contra a COVID-19.



Fonte: Espírito Santo (2022).

Ainda, além da importância de impor medidas de saúde pública e controle de infecção para prevenir ou diminuir a transmissão do SARS-CoV-2, o passo crucial para conter a pandemia global é a vacinação. Dessa forma, pesquisadores de todo o mundo reuniram esforços para o desenvolvimento de novas vacinas contra o SARS-CoV-2 de forma rápida e sem precedentes (CASCELLA *et al.*, 2022). Com isso, em meados de 2021, algumas vacinas foram aprovadas para o uso emergencial.

A eficácia protetora precoce de uma vacina é conferida principalmente pela indução de anticorpos específicos. A proteção a longo prazo requer a persistência dos anticorpos acima dos limites de proteção ou a manutenção de células de memória imunes capazes de reativação após

exposição viral subsequente (FONSECA *et al.*, 2022). A OMS indicou uma eficácia mínima de 50% em seu perfil de produto alvo (WHO, 2022).

A *CoronaVac*, produzida pela *Sinovac Life Sciences*, em parceria com o Instituto Butantã, é uma vacina inativada de vírus inteiro que estimula a produção de anticorpos para responder a uma infecção pelo SARS-CoV-2. Esta vacina foi implementada para vacinação em massa, no Brasil, para o enfrentamento da COVID-19, a partir de janeiro de 2021. Entretanto, ela somente foi reconhecida pela OMS em julho de 2021 (HITCHINGS *et al.*, 2021; OPAS, 2021). No esquema de vacinação, uma segunda dose de vacina deve ocorrer quatro semanas após a primeira (FONSECA *et al.*, 2022). As reações adversas evidenciadas foram dor no local da injeção, cefaleia e fadiga (RIAD *et al.*, 2021).

Segundo estudo de Palacios *et al.* (2021), realizado na Turquia, a eficácia da vacina manteve-se entre 51% e 84%. Em estudo realizado por Jara *et al.* (2021), no Chile, a eficácia foi de 65,9% após a segunda dose. Ainda, segundo Ranzani *et al.* (2021), a eficácia de um esquema de duas doses foi de 47% contra COVID-19 sintomática, 56% contra internações hospitalares associadas à doença e 61% contra óbitos associados à variante *gama* no Brasil.

A vacina *Covishield*, desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela farmacêutica *AstraZeneca AB*, produzida no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), foi estruturada utilizando-se o modelo de vetor viral não replicante de um adenovírus, o qual estimula as células hospedeiras a produzirem a proteína S e induz uma resposta imune. Ela é administrada em um regime de duas doses, com um intervalo de quatro a 12 semanas (VOYSEY *et al.*, 2021a; OPAS, 2021).

Destaca-se que os eventos adversos mais prevalentes foram vermelhidão, dor no local da injeção, cefaleia, fadiga e mal-estar. Embora, em março de 2021, vários países tenham suspenso o uso da vacina devido à associação com eventos tromboembólicos, após estudos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a OMS constataram que ela é segura (OPAS, 2021; MATAR *et al.*, 2022).

Segundo um estudo de Voysey *et al.* (2021a), a eficácia da vacina, após 14 dias, foi de 66,7% e, após duas doses, de 81,3%. Já em estudo realizado no Brasil, no Reino Unido e na África do Sul, a vacina apresentou eficácia de 70,4% após duas doses e de 64,1% após pelo menos uma dose (VOYSEY *et al.*, 2021b).

A vacina *Comirnaty*, produzida pela empresa *Pfizer*, age a partir do mRNA, mediante a utilização de molécula sintética, modificada por nucleotídeos que codificam a proteína S do SARS-CoV-2, induzindo a produção de anticorpos contra o vírus. Essa tecnologia possui alta taxa de resposta e segurança e capacidade de rápida produção. Por isso, foi a mais rápida a ser

desenvolvida, com testes em maio de 2020 e uso emergencial aprovado em dezembro do mesmo ano. A reação local mais comum foi dor leve a moderada no local da injeção, com duração de até uma semana. Além disso, destaca-se que a vacina precisa ser armazenada em temperaturas entre -80°C e -60° por até seis meses ou entre -25°C e -15°C por até duas semanas (PATEL *et al.*, 2022).

A administração da vacina ocorre em um regime de duas doses com 21 dias de intervalo, apresentando eficácia de 95% sete dias após a segunda dose. Para adolescentes entre 13 e 16 anos, a eficácia foi de 100% e a vacinação em gestantes também apresentou alta eficácia (KHEHRA *et al.*, 2021). Já em estudo de Dagan *et al.* (2021), a eficácia foi de 72%.

Em julho de 2021, Israel aprovou a terceira dose ou dose de reforço da vacina *Comirnaty*, para indivíduos com mais de 60 anos (BAR-ON, 2022). Posteriormente, em agosto de 2021, a OMS recomendou a dose de reforço para maiores de 12 anos, 28 dias após a segunda dose (OPAS, 2021; FERDINANDS *et al.*, 2022).

Já a vacina Ad26.COVS.2, desenvolvida pela farmacêutica *Janssen-Cilag* e produzida pela empresa *Johnson & Johnson*, é uma vacina de vetor adenoviral não replicante que estimula as células hospedeiras a produzirem a proteína S e, conseqüentemente, desencadear a produção de anticorpos, permitindo uma resposta imunológica (PATEL *et al.*, 2022).

Os efeitos colaterais elencados foram dor no local da injeção, eritema, edema e reações sistêmicas, incluindo cefaleia, febre, fadiga e mialgia. Embora, em abril de 2021, a administração da vacina Ad26.COVS.2 tenha sido interrompida nos EUA em virtude da ocorrência de trombose venosa cerebral (TVC) relatada em seis indivíduos, concluiu-se, posteriormente, que a vacina é segura e eficaz (OLIVER *et al.*, 2022).

A principal diferença da vacina é a sua administração em dose única. Entretanto, estudos evidenciaram que uma segunda dose induz respostas imunes mais duradouras e de maior magnitude (SOLFOROSI *et al.*, 2021; SABLEROLLES, R. *et al.*, 2022). Assim, em janeiro de 2022, a OMS aprovou a segunda dose da vacina, com intervalo de dois a seis meses entre as doses (WHO, 2022).

Ainda, segundo estudo realizado por Sadoff *et al.* (2021), a vacina forneceu 86%, 88% e 82% de proteção contra COVID-19 grave nos EUA, no Brasil e na África do Sul, respectivamente. Em um estudo realizado em 2022, Sadoff *et al.* (2022) evidenciaram eficácia de 66,9% quatorze dias após a vacinação e 66,1% vinte e oito dias após a vacinação. Em casos moderados a graves, a eficácia da primeira dose foi de 52,9% e, após a segunda dose, de 84% (SADOFF *et al.*, 2022).

Assim, devido à urgente necessidade de vacinação e para uma melhor oferta, criou-se, no Brasil, o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 para atuar juntamente ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Na primeira fase da vacinação, distribuíram-se as doses com o objetivo de obter redução direta da morbidade e da mortalidade, além de garantir a manutenção dos serviços essenciais. Nesse sentido, foram vacinados aqueles com mais de 80 anos e os profissionais de saúde. A distribuição de vacinas em todo o processo ocorreu de forma escalonada e por faixas etárias decrescentes, até o atendimento do maior número possível da total da população brasileira com cinco anos ou mais, no final de 2021. Além disso, os estados brasileiros foram autorizados a distribuírem as doses de vacina conforme a oferta e a população pertencente ao estado (BRASIL, 2022).

Segundo estudos, entre 60 e 72% da população precisariam estar imunes para interromper a cadeia de transmissão do vírus, com uma vacinação de 85% ou mais da população sendo necessária para que se atingisse redução considerável na incidência da doença (ANDERSON, VEGVARI, TRUSCOTT, COLLYER, 2020; VILLELA; TRILLA, 2021).

Em 31 de março de 2022, no Brasil, 160.659.971 pessoas tinham sido totalmente imunizadas, tendo recebido a primeira e a segunda doses, o que representava 74,79% da população total do país. Já no estado de Espírito Santo, 3.029.695 pessoas tinham sido totalmente imunizadas, compreendendo 72,97% da população total do estado (dados da população referentes ao ano de 2021) (BRASIL, 2022). Vale considerar que, no mundo, nesta mesma data, 58,5% da população apresentavam-se totalmente imunizados, sendo meta da Organização Mundial da Saúde, vacinar 70% da população até meados de 2022 (WHO, 2022).

2.7 Notificação da COVID-19

A vigilância epidemiológica identifica, notifica e age para controlar epidemias. Além disso, divulga os dados coletados pelos monitoramentos ao público geral, possibilitando o acesso à informação oficial sobre as epidemias existentes, incluindo casos do novo coronavírus e doenças como hepatites virais, tuberculose e influenza, entre outras (BRITO; FORMIGOSA; MELLO NETO, 2022).

Entende-se que a notificação é a comunicação da ocorrência de determinadas doenças ou agravos à saúde por parte dos profissionais de saúde, ou de qualquer cidadão, à autoridade sanitária, para fins de adoção de medidas de intervenção pertinentes. No caso de doenças transmissíveis, a notificação é compulsória. A subnotificação se estabelece quando se notifica menos do que seria esperado ou devido, tornando os dados incapazes de refletir a realidade da doença nos territórios (BRASIL, 2016).

Dessa forma, o sistema de notificação e a vigilância epidemiológica possuem grande importância quando se trata da COVID-19, possibilitando o uso de plataformas públicas com dados atualizados que auxiliam na análise de situação, o que resultará em medidas para o controle da pandemia nos diversos cenários do país (CAETANO; CASEMIRO, 2021). Entretanto, o número de casos confirmados de SARS-CoV-2 no Brasil é afetado pela subnotificação, principalmente devido à baixa disponibilidade e à escassa realização dos testes, o que torna difícil estimar o número real de ocorrências (PRADO *et al.*, 2020).

No Brasil, as notificações são realizadas por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Vigilância da Gripe (SIVEP-Gripe). O processo de notificação consiste no preenchimento de uma ficha individual contendo informações pessoais (idade, sexo, endereço, telefone e profissão, entre outras informações), sintomas apresentados, comorbidades pré-existentes, contato com indivíduos com suspeita ou confirmados para COVID-19, realização do teste, resultados e evolução do caso. A ficha pode ser preenchida por qualquer profissional de saúde, de preferência com a participação de um médico ou enfermeiro (CAETANO; CASEMIRO, 2021; BRITO; FORMIGOSA; MELLO NETO, 2022).

Todos os resultados dos testes realizados para detecção da COVID-19 por laboratórios da rede pública, da rede privada e universitários no território nacional devem ser notificados em até 24 horas. Após o resultado, deve-se atualizar o sistema, definindo o caso como confirmado para COVID-19, descartado ou inconclusivo e o encerrando. Além disso, o registro dos óbitos também deve ser realizado, adicionando a participação do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2020b; BRASIL, 2021).

Para organização do processo de notificação e registro dos dados epidemiológicos no sistema de informação, o Ministério da Saúde (MS) criou e divulgou um fluxograma com as principais informações das notificações aos serviços de saúde (BRASIL, 2021), conforme apresentado na figura 4.

Figura 4- Fluxograma de notificação e registro de casos suspeitos de COVID-19.



Fonte: Brasil (2021).

2.8 Epidemiologia da infecção pelo SARS-CoV-2

A COVID-19 disseminou-se rapidamente para todos os continentes, sendo declarada, no dia 30 de janeiro de 2020, uma Emergência de Saúde de Interesse Internacional.

Posteriormente, no dia 11 de abril de 2020, a OMS reconheceu a existência de uma pandemia (HUANG *et al.*, 2020; ABDULJALIL; ABDULJALIL, 2020).

Inicialmente, na maioria dos países, as pessoas infectavam-se a partir de viajantes que circulavam, provenientes da China, por necessidade de negócios ou por viagem de turismo. Logo, foram incorporados novos países à lista daqueles nos quais os viajantes procedentes infectavam-se e tornavam-se casos índice nos seus locais de destino. A progressão da doença em países como a Itália e a Espanha evidenciou claramente o poder de contágio das pessoas infectadas, passando-se, do epicentro inicial na China, para a Itália e, posteriormente, para outros países (PIVA, 2020; SAEZ; TOBIAS; VARGA; BARCELÓ, 2020; WELLS *et al.*, 2020).

A transmissão da doença foi rápida e global. Conforme Souza *et al.* (2020), o primeiro caso fora da China foi confirmado na Tailândia em 13 de janeiro de 2020. Posteriormente, casos da doença foram confirmados no Japão (16 de janeiro), Coreia do Sul (20 de janeiro), Taiwan e Estados Unidos da América (21 de janeiro), Hong Kong e Macau (China) (22 de janeiro), Cingapura (25 de janeiro), França, Nepal e Vietnã (24 de janeiro), Malásia e Austrália (25 de janeiro), Canadá (26 de janeiro), Camboja (27 de janeiro), Alemanha (28 de janeiro), Finlândia, Emirados Árabes Unidos e Sri Lanka (29 de janeiro), Itália, Índia e Filipinas (30 de janeiro) e Reino Unido (31 de janeiro).

Posteriormente, em 2 de abril de 2020, foram confirmados 823.626 casos de COVID-19, com 40.598 mortes em todo o mundo (OPAS, 2020b). Já em 4 de abril de 2022, foram confirmados 491.444.483 casos, com 6.152.898 mortes em todo o mundo (OWD, 2022). Tal fato comprova a rápida disseminação do SARS-CoV-2 em comparação ao SARS-CoV e ao MERS-CoV.

No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 ocorreu em 26 de fevereiro de 2020. O segundo foi confirmado em 3 de março de 2020, ambos com histórico de viagem internacional. Em 20 de março de 2020, foi declarada a transmissão comunitária em todo o território nacional (NASCIMENTO; BEZERRA; RAMOS, 2020).

No momento da introdução da doença no país, os casos eram majoritariamente importados e a estratégia de contenção da epidemia baseava-se na busca e no isolamento dos casos e contatos, para se evitar transmissão do vírus de pessoa a pessoa de modo sustentado. Com o crescimento do número de casos de COVID-19 e a ocorrência de transmissão comunitária, estratégias de mitigação passaram a ser adotadas, buscando-se evitar a ocorrência de casos graves e óbitos pela doença. Tais estratégias incluíam medidas de atenção hospitalar

para os casos graves, além de medidas de isolamento para casos leves e de quarentena para contatos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Em 4 abril de 2020, havia, no Brasil, 10.361 casos e 440 mortes (BRASIL, 2022b). Em 6 de novembro de 2021, havia 21,9 milhões de casos, com 609 mil mortes. Posteriormente, em 4 de abril de 2022, havia 30,1 milhões de casos, com 660 mil mortes no país. O maior registro no número de óbitos, no Brasil, foi em 8 de abril de 2021, com 4.249. Já o maior número de novos casos, foi de 298.408, no dia 3 de fevereiro de 2022 (BRASIL, 2022c).

Segundo Sousa *et al.* (2020), na região Sudeste do Brasil, evidenciou-se um maior número de casos de COVID-19 nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, consideradas as maiores e mais desenvolvidas metrópoles do país, o que pode ser considerado um dos possíveis fatores para o alto número de casos. A Fiocruz emitiu, em 23 de março de 2020, um relatório que classificava as microrregiões brasileiras com alta probabilidade de epidemia em curto prazo e que também possuíam alta vulnerabilidade social. Segundo o documento, a região Sudeste possuía grande probabilidade de acumular casos devido à grande quantidade de pessoas em risco e, também, à conectividade com São Paulo e Rio de Janeiro, principais polos econômicos do país (CODEÇO *et al.*, 2020).

Até 28 de março de 2020, a região Sudeste concentrava 57% dos casos, seguida pela região Nordeste, com 16%, e Sul, com 13%, restando 9% para a região Centro-Oeste e 5% para a região Norte (BRASIL, 2020). Ainda, no dia 3 de abril de 2020, 62,5% dos casos concentravam-se na região Sudeste, enquanto a região Nordeste apresentava 15,4%. Já no dia 11 de abril de 2020, 58,5% dos casos encontravam-se na região Sudeste e 18,7% no Nordeste (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

Por outro lado, a região Norte apresentou as maiores taxas de incidência, com 2.358,3/milhão, seguida pela região Nordeste, com 1.367,9/milhão, Sudeste 1.062,0/milhão, Centro-Oeste, apresentando 438,1/milhão, e Sul, com 354,1/milhão. Assim, evidencia-se que o maior número absoluto de casos confirmados se concentrava na região Sudeste, mas a região Norte do país apresentou a maior taxa de incidência da doença (CAVALCANTE *et al.*, 2020). Por isso, Souza *et al.* (2020) sugerem que a distribuição desigual dos casos de COVID-19 entre as regiões pode estar associada à subnotificação, ou seja, à ausência de notificação daqueles casos assintomáticos ou daqueles que não foram assistidos pelo sistema de saúde.

No estado do Espírito Santo, no dia 6 de março de 2020, foi confirmado o primeiro caso de COVID-19, sendo estabelecido, logo em seguida, um plano de contingência para evitar a propagação da doença. Foi decretado isolamento social em todo o estado no dia 19 de março de 2020 (MACIEL *et al.*, 2020).

Seguindo as estratégias colocadas em prática em vários países e em estados brasileiros, o governo do estado implantou quarentena com o objetivo de aumentar o distanciamento social e, conseqüentemente, desacelerar a transmissão da COVID-19, diminuir a pressão no sistema de saúde e reduzir os óbitos. A quarentena suspendeu as aulas presenciais, restringiu atividades econômicas não essenciais com relação à modalidade presencial e reforçou o trabalho das equipes de fiscalização (NIEE, 2021).

A quarentena preventiva não se caracteriza como um *lockdown*. O *lockdown* é considerado como um bloqueio total, inclusive com fechamento de vias interestaduais, proibição de deslocamentos não essenciais e fechamento de rodoviárias, estações de transporte, portos e aeroportos, bem como a instalação de toque de recolher (NIEE, 2021), o que não ocorreu no estado, diferentemente de diversos países do mundo.

Assim, destaca-se que, no estado, em 20 de abril de 2020, havia 1.212 casos e 34 mortes. Em 22 de abril de 2021, havia 423.974 casos e 9.011 mortes. Posteriormente, em 29 de abril de 2022, havia 1.046.650 casos e 14.392 mortes. O maior registro de novos casos foi em 1 de fevereiro de 2022, com 16.730. Já o maior registro de óbitos, foi em 20 de abril 2021, com 116 mortes (ESPÍRITO SANTO, 2022).

O SARS-CoV-2 vem sofrendo mutações e modificações do genoma da proteína S, causando preocupação global por conseguir adaptar-se. De acordo com a *Public Health England* (PHE), as variantes do SARS-CoV-2 foram divididas em duas categorias, variante de interesse (VUI ou VoI) e variante de preocupação (VoC). Já o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), incluiu uma terceira categoria, denominada variante de alta consequência (VoHC). Ainda, a OMS incluiu a variante sendo monitoradas (VBM) (CDC, 2021; AYDOGDU *et al.*, 2022).

As variantes de interesse são aquelas que afetam a capacidade de ligação ao receptor, aumentando a taxa de transmissão e diminuindo a eficácia das medidas de contenção e de tratamento, como *Lambda* (C.37), *Epsilon* (B.1.427/B.1.429), *Zeta* (P.2), *Eta* (B.1.525), *Theta* (P.3), *Iota* (B.1.526/B.1.526.1), *Mu* (B.1.621) e *Kappa* (B.1.617) (CDC, 2021). A OMS, classificou essas variantes quanto a transmissibilidade, gravidade da doença, diagnóstico, tratamento e impactos epidemiológicos. Já as variantes de preocupação, são aquelas que incluem evidências de aumento de hospitalização e prejuízo dos tratamentos e vacinas, como as variantes *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta* e *Omicron* (AYDOGDU *et al.*, 2022).

A variante *Alpha* (B.1.1.7) foi encontrada em setembro de 2020, no Reino Unido, posteriormente espalhando-se pelo mundo. Aumentou em 50% a letalidade da doença e a gravidade dos hospitalizados (AYDOGDU *et al.*, 2022). A variante *Beta* (B.1.351 ou

501Y.V2) foi descoberta na África do Sul, no final de 2020, com amostras remontando a maio de 2020. Considera-se que essa variante possui uma transmissibilidade maior, com potencial de prejudicar a eficácia das vacinas e quaisquer terapias relevantes baseadas em anticorpos (ISLAM; ISLAM; ISLAM, 2022; MADHI *et al.*, 2021).

A variante *Gamma* (P1) foi descoberta em janeiro de 2021, na cidade de Manaus, Brasil, e, até março de 2021, já se encontrava em 45 países (NICOLETE *et al.*, 2022). Associou-se ao aumento da transmissibilidade e ao agravamento da situação epidemiológica no estado do Amazonas. Segundo estudo de Freitas *et al.* (2021), a variante, se comparada com as linhagens anteriores, aumentou a taxa de mortalidade em uma faixa entre 1,7 a 2,4 vezes e a hospitalização de jovens em 2,7 vezes, considerando-se a faixa etária de 20 a 39 anos.

A variante *Delta* (21A *Delta* ou B.1.617.2) foi detectada na Índia, no final de 2020, mas somente em abril de 2021 foi considerada pela OMS como variante preocupante. Em maio de 2021, encontrava-se em mais de 193 países. Segundo estudos, considera-se a variante *Delta* como 60% mais transmissível que a variante *Alpha*, além de ser responsável pelo aumento de 108% nas hospitalizações, de 235% na admissão de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e de 133% de mortes, se comparada com outras variantes. Por outro lado, a vacinação pode reduzir em 33% o seu risco. Com a descoberta da *Omicron*, houve diminuição de 41% na frequência de casos da variante *Delta* (ALEXANDRIDID; MAZEJ; PALERMO; HISCOTT, 2022; ISLAM; ISLAM; ISLAM, 2022).

A variante *Omicron* (B.1.1.529) foi relatada, pela primeira vez, em 24 de novembro de 2021, na África do Sul, sendo imediatamente classificada como variante preocupante por possuir rápida disseminação e conter mais de 60 mutações quando comparada aos isolados anteriores do SARS-CoV-2 (KRAUSE *et al.*, 2021). Segundo estudo de Alexandridi, Mazej, Palermo e Hiscott (2022), apesar de se multiplicar 70 vezes mais rapidamente do que a variante *Delta*, a *Omicron* não causa o mesmo nível de gravidade, apresentando risco entre 40% e 51% menor de hospitalização.

Os programas de vacinação vêm contribuindo para o controle da disseminação da COVID-19, reduzindo o impacto da pandemia, bem como diminuindo a taxa de hospitalização e a mortalidade. Por outro lado, a distribuição global das vacinas tem sido desigual, abrindo espaço para mutações e surgimento de variantes mais perigosas, que colocam em risco até mesmo os países com boa cobertura vacinal (KRAUSE *et al.*, 2021; AYDOGDU *et al.*, 2022). Segundo Maxmen (2021) e Padma (2021), até o final de 2021, apenas 1% das pessoas de países de baixa renda encontravam-se vacinados com duas doses e 10% com apenas uma dose.

3 JUSTIFICATIVA

O surgimento do novo coronavírus criou uma crise de saúde pública global, causou uma pandemia e se apresentou como uma séria ameaça à vida da população mundial. Desde o surgimento de diversos outros tipos de coronavírus, não se tinha visto uma transmissão tão rápida e com um impacto tão grande na vida de milhares de pessoas.

Os sintomas graves da doença, com evolução rápida para o óbito, levaram a uma corrida em busca da produção de vacinas e medicamentos e da formulação de políticas públicas para o enfrentamento da pandemia. Diversos estudos foram e ainda estão sendo realizados para compreender o vírus SARS-CoV-2, sua proliferação, seus mecanismos e suas formas de prevenção, para que, com o surgimento de novas cepas ou outros tipos de coronavírus, surjam meios de enfrentamento mais rápidos e eficazes.

No contexto das doenças infecciosas, diversas são as questões acerca da densidade populacional e da transmissão de tais doenças. Muitos estudos estão sendo realizados, entretanto, essas questões necessitam serem melhor esclarecidas, pois o adensamento populacional constitui-se como um desafio no controle do contágio de doenças infecciosas, como a COVID-19. Dentre os estudos, são muitos aqueles que evidenciam que altas densidades facilitam a propagação do vírus e que baixas densidades propiciam baixa proliferação.

Por outro lado, as políticas públicas, quanto às abordagens de testagem da população e rastreamento, são as mesmas tanto para os municípios de menor densidade populacional quanto para aqueles com maior adensamento. Além disso, não abrangem as características locais de acesso à saúde no processo de formulação das estratégias.

Assim, considerando a hipótese de que a disseminação da doença esteja relacionada ao adensamento populacional, justifica-se uma análise separada da situação de municípios de menor porte, como forma de diferenciar as estratégias de abordagem de acordo com as diversas realidades demográficas.

4 OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

- Descrever a relação entre densidade populacional e disseminação da COVID-19 em municípios de diferentes densidades demográficas no estado do Espírito Santo.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar a variação da prevalência de COVID-19 em municípios de pequena densidade demográfica no estado do Espírito Santo.
- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos participantes do estudo.

5 MÉTODOS

5.1 Delineamento

Foi delineado um estudo de corte transversal, fundamentado na abordagem quantitativa, com o propósito de determinar a prevalência de infecção, assim como de descrever as principais características sociodemográficas e epidemiológicas dos participantes.

O estudo baseia-se em uma subamostra do inquérito original, realizado pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), juntamente com o Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e o Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da UFES.

O inquérito foi implementado em quatro etapas, em períodos distintos, conforme evidencia a figura 5.

Figura 5- Fluxograma de datas das coletas do inquérito sorológico realizado no estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



Fonte: Elaboração própria (2022).

Para organização da coleta de dados, foi realizado um sorteio sistemático dos domicílios, de cinco em cinco, a partir de um ponto gerado aleatoriamente. Anotou-se a lista de moradores em cada domicílio sorteado, sorteando apenas um, independentemente deste apresentar sinais e sintomas de COVID-19. Entretanto, se o indivíduo sorteado tivesse resultado positivo, todos do domicílio deveriam realizar o teste, embora apenas o indivíduo sorteado fosse contado na amostragem. A amostragem incluiu os mesmos setores censitários, em cada nova etapa, porém os domicílios foram diferentes.

O número total de casas incluídas em cada município foi proporcional à população total do respectivo município. O estudo aplicou-se aos setores censitários definidos pelo Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) como o nível primário de seleção aleatória. Um setor designado pelo censo é uma unidade territorial delimitada pelo IBGE para organizar a coleta de dados nos inquéritos domiciliares (IBGE, 2020e).

Utilizou-se um *waypoint*, suportado pelo *Google maps* TM, para guiar a entrada da equipe em cada setor. Os investigadores se moviam da direita para a esquerda, começando na primeira casa, sempre tirando uma fotografia do local. Assim, incluía-se uma casa em cada cinco ou um apartamento em cada quatro andares. Se houvesse recusa, seguia-se para a próxima casa ou apartamento à esquerda.

Cada equipe recebeu um mapa de seu setor, produzido pelo Instituto Jones dos Santos Neves (IJSN), instituição do governo do estado do Espírito Santo dedicada à assessoria técnica para apoiar decisões logísticas. Neste sentido, cada dupla de investigadores foi responsável por 40 entrevistas, em um mesmo setor censitário.

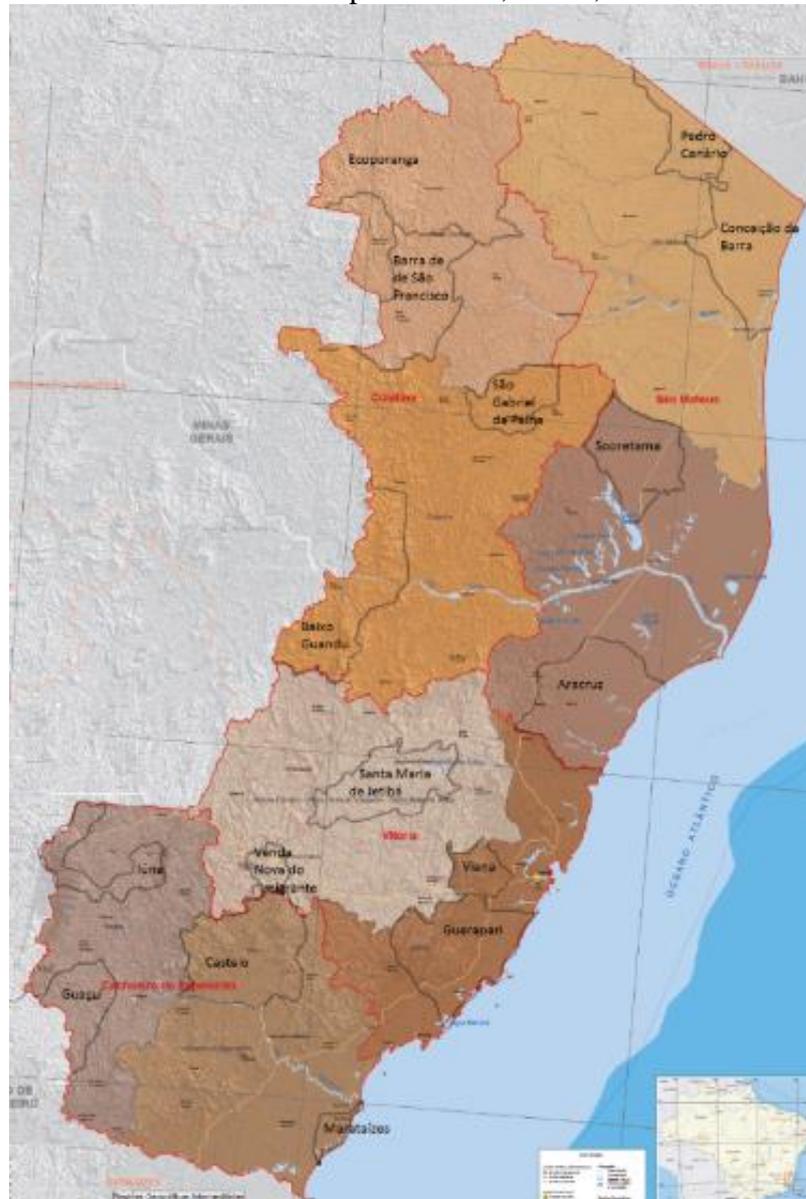
Os investigadores foram cedidos pelas Secretarias Municipais de Saúde e eram constituídos por profissionais de saúde, treinados pela Secretaria de Estado, em encontros presenciais e à distância. Todos os participantes necessariamente deveriam utilizar equipamento de proteção individual (EPI) para realização da amostragem. Além disso, deveriam realizar testes anti-SARS-CoV-2 no dia anterior à amostragem. Independentemente do resultado do teste, se o investigador apresentasse qualquer sintoma gripal, era enviado para casa e substituído.

Tendo em vista a abordagem censitária, o estado do Espírito Santo é dividido em oito regiões, cada qual, exceto uma, representada pelo município de maior contingente populacional em sua abrangência geográfica (IBGE, 2020e). Assim, representam as regiões, os municípios de Nova Venécia, São Mateus, Colatina, Linhares, Vitória, Alegre e Cachoeiro do Itapemirim. A oitava região não possui um município predominante, razão pela qual foi denominada conforme o agregado dos três maiores, ou seja, região de Venda Nova do Imigrante – Santa Maria de Jetibá – Afonso Cláudio (IBGE, 2020f).

Os municípios de evidência nas oito regiões geográficas do Espírito Santo apresentam populações entre 40.000 e 360.000 habitantes. Porém, dentro destas regiões, existem diversos municípios de menor porte, com contingente populacional que varia entre 4.000 e 40.000 habitantes (IBGE, 2020f).

Para o presente estudo, abordaram-se municípios com população entre 20.000 e 40.000 habitantes. Para controle, foram incluídos três municípios de maior dimensão, com populações entre 78.000 e 125.000 habitantes. A distribuição geográfica destes municípios encontra-se representada na figura 6.

Figura 6- Distribuição geográfica dos municípios das coletas do inquérito sorológico realizado no estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



Fonte: IBGE (2020f).

• Os municípios e suas respectivas amostras (habitantes e habitantes por quilômetro quadrado) (BRASIL, 2020f), foram:

1 – Venda Nova do Imigrante: 120 (população: 24.945 hab, densidade demográfica: 109,98 hab/km²).

2 – Santa Maria de Jetibá: 120 (população: 40.000 hab, densidade demográfica: 46,46 hab/km²).

3 – Pedro Canário: 120 (população: 26.184 hab, densidade demográfica: 54,84 hab/km²).

4 – Conceição da Barra: 120 (população: 31.063 hab, densidade demográfica: 24,01 hab/km²).

5 – Sooretama: 120 (população: 30.070 hab, densidade demográfica: 40,66 hab/km²).

6 – São Gabriel da Palha: 120 (população: 37.947 hab, densidade demográfica: 73,26 hab/km²).

7 – Baixo Guandu: 120 (população: 30.918 hab, densidade demográfica: 31,71 hab/km²).

8 – Barra de São Francisco: 120 (população: 40.000 hab, densidade demográfica: 43,16 hab/km²).

9 – Ecoporanga: 120 (população: 23.017 hab, densidade demográfica: 10,16 hab/km²).

10 – Castelo: 120 (população: 37.534 hab, densidade demográfica: 52,32 hab/km²).

11 – Marataízes: 120 (população: 38.499 hab, densidade demográfica: 256,55 hab/km²).

12 – Guaçuí: 120 (população: 30.867 hab, densidade demográfica: 59,47 hab/km²).

13 – Iúna: 120 (população: 29.161 hab, densidade demográfica: 59,27 hab/km²).

- Municípios de controle:

1 – Guarapari: 240 (população: 100.000 hab, densidade demográfica: 177,10 hab/km²).

2 – Aracruz: 200 (população: 100.000 hab, densidade demográfica: 57,47 hab/km²).

3 – Viana: 200 (população: 78.239 hab, densidade demográfica: 207,84 hab/km²).

Arbitrariamente, decidiu-se classificar, como de menor densidade demográfica, os municípios com menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado (Aracruz, Barra de São Francisco, Baixo Guandu, Conceição da Barra, Castelo, Ecoporanga, Guaçuí, Iúna, Pedro Canário, São Gabriel da Palha, Santa Maria de Jetibá e Sooretama), enquanto aqueles com densidade a partir desse valor, foram considerados de maior densidade demográfica (Guarapari, Viana, Venda Nova do Imigrante e Marataízes).

5.2 Procedimentos de coleta

Os indivíduos sorteados foram submetidos a um questionário estruturado, com questões fechadas, abordando dados sociodemográficos e clínicos, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados foram colhidos utilizando-se *tablets* cedidos pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, conectados à *internet*. Entretanto, poderiam operar em locais sem acesso à rede.

O questionário abrangeu informações, como sexo (masculino ou feminino), faixa etária (menor que 20 anos, entre 21 e 40 anos, entre 41 e 60 anos, entre 61 e 80 anos, maiores de 81 anos), escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, ensino médio, ensino superior completo,

ensino superior incompleto), raça/cor da pele autorreferida (branca, parda, preta, amarela, indígena) e número de moradores no domicílio (um, dois, três, quatro, cinco ou mais) (apêndice A).

Foram coletadas, também, informações a respeito da presença de sintomas de COVID-19 indicados pela Organização Mundial da Saúde (OPAS, 2020b), como febre, tosse, dor de garganta, dispneia, taquicardia, anosmia, diarreia, vômitos, dor abdominal, mialgia, fadiga e outros sintomas, nos 15 dias anteriores à entrevista, apresentando como respostas “sim” e “não” (apêndice A).

Coletou-se, ainda, dados sobre a presença de comorbidades autorreferidas, como asma, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes *mellitus*, neoplasia e doença renal, com respostas como “sim” ou “não” (apêndice A).

Após a coleta das informações, os participantes foram submetidos ao teste rápido para detecção de anticorpos, realizado por meio de punção digital para coleta amostral de sangue. O exame utilizado para diagnóstico foi o teste rápido imunocromatográfico de anticorpos IgM e IgG da marca Celer, que, segundo os fabricantes, possui sensibilidade de 86,4% e especificidade de 97,6%. O teste encontra-se registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o número 80537410048 (BRASIL, 2020c).

5.3 Desfechos

Com os resultados dos testes rápidos, foi calculado o coeficiente de prevalência em cada uma das coletas. Isto permitiu verificar a velocidade de progressão da infecção nos municípios. Além disso, estabeleceu-se a correlação entre a diferença de prevalência entre as etapas e a densidade demográfica dos municípios. Os dados sociodemográficos propiciaram a caracterização dos indivíduos soroprevalentes. O relato de sintomas obtido por entrevistas permitiu aferir a patogenicidade, ou seja, qual foi a porcentagem de infectados que apresentou sintomas. As comorbidades relatadas permitiram compreender os fatores de risco.

5.4 Análise estatística dos dados

Na análise estatística, foram construídas tabelas de frequências absolutas e relativas, sendo realizadas análises bivariadas para verificar a associação entre os resultados para COVID-19 e as variáveis do estudo, pelos testes do qui-quadrado de *Pearson* e Exato de *Fisher*. Da mesma forma, verificou-se a correlação entre a diferença de prevalência entre as diversas etapas e a densidade demográfica dos municípios por meio do teste de correlação de *Spearman*. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram recebidos da SESA-ES, já tabulados

em planilha EXCEL, e foram analisados no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 25.

5.5 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Vila Velha (CEP-UVV). O Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CCAEE) foi registrado com o nº. 31417020.3.0000.5064 e recebeu aprovação mediante o Parecer nº. 4.009.337, emitido em 5 de maio de 2020 (apêndice B).

Todos os indivíduos foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo, ressaltando que a participação se daria de forma voluntária, podendo o consentimento ser retirado a qualquer momento. Assim, caso concordassem, deveriam assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice C).

Os indivíduos com o resultado positivo para a COVID-19 foram notificados ao serviço municipal de saúde para as medidas cabíveis. Não houve qualquer alteração na assistência de saúde destes indivíduos. Além disso, os riscos dos procedimentos foram mínimos, tanto para os investigadores quanto para os participantes, sendo minimizados pelo uso de equipamentos de proteção individual e por rigorosas técnicas de antisepsia durante a coleta.

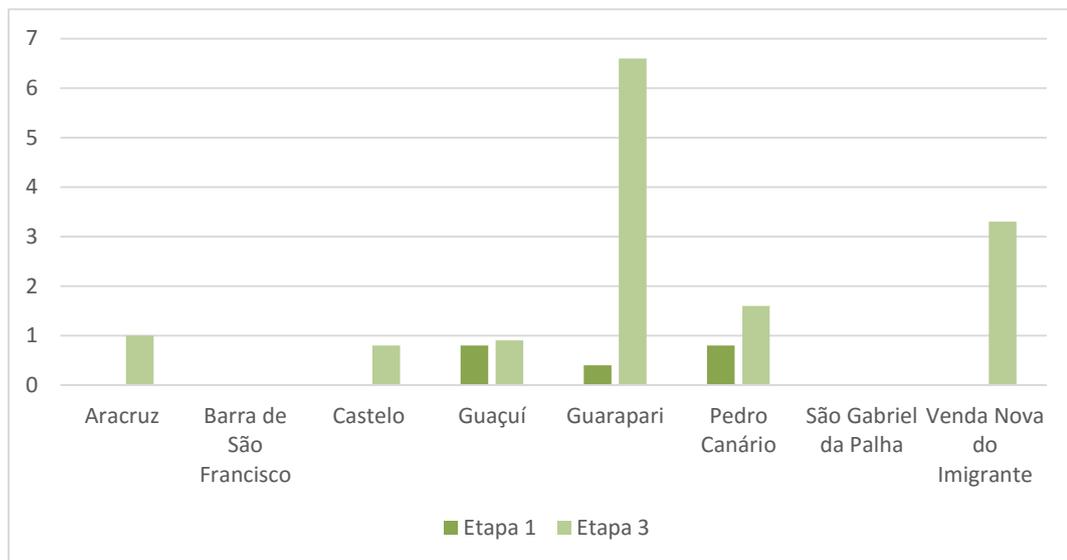
5.6 Apoio Financeiro

Os dados foram coletados pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. A estudante recebeu bolsa auxílio do programa Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo 88887.509341-2020-00.

6 RESULTADOS

A primeira etapa do inquérito sorológico ocorreu em 10 de maio de 2020 nos municípios de Aracruz, Barra de São Francisco, Castelo, Guaçuí, Guarapari, Pedro Canário, São Gabriel da Palha e Venda Nova do Imigrante, obtendo-se, como amostra, 1.160 testes, com prevalência de 0,25%. Já a terceira etapa, deu-se em 7 de junho de 2020, nos mesmos municípios, apresentando uma amostra de 1.147 testes, com prevalência de 2,26% ($p < 0,05$).

Figura 7- Prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 na 1ª e 3ª etapas do inquérito sorológico em municípios do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.

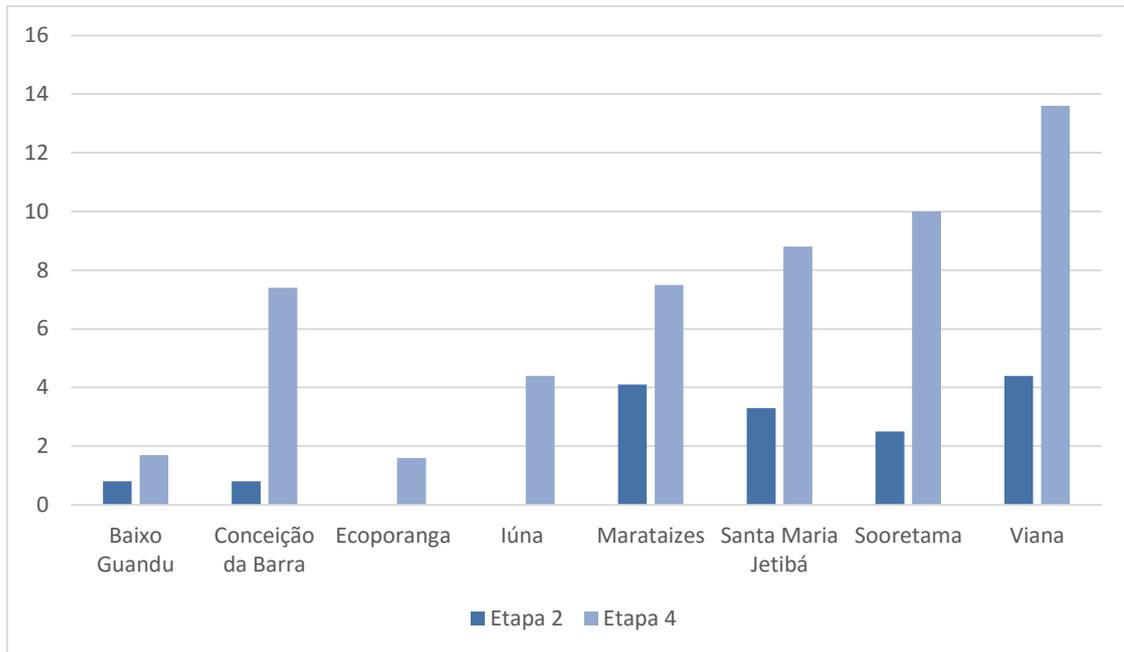


Fonte: Elaboração própria (2022).

A figura 7 permite observar que houve menor diferença de prevalência entre as etapas nos municípios de menor densidade demográfica. De fato, ao considerar-se a mudança de prevalência em Aracruz, Barra de São Francisco, Castelo, Guaçuí, Pedro Canário e São Gabriel da Palha, sua média foi de aproximadamente 0,4%. Por outro lado, a diferença de prevalência entre as etapas foi maior para os municípios de maior densidade demográfica. Assim, Guarapari e Venda Nova do Imigrante, nestas etapas, apresentaram diferenças de prevalência de 6,1% e 3,3%, respectivamente.

A segunda etapa ocorreu em 24 de maio de 2020 nos municípios de Baixo Guandu, Conceição da Barra, Ecoporanga, Iúna, Marataízes, Santa Maria do Jetibá, Sooretama e Viana, apresentando, como amostra, 1.040 testes, com prevalência de 2,11%. A quarta etapa ocorreu nos mesmos municípios em 21 de junho, obtendo-se amostra de 1.046 testes e prevalência de 7,36% ($p < 0,05$).

Figura 8- Prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 na 2ª e 4ª etapas do inquérito sorológico em municípios do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.

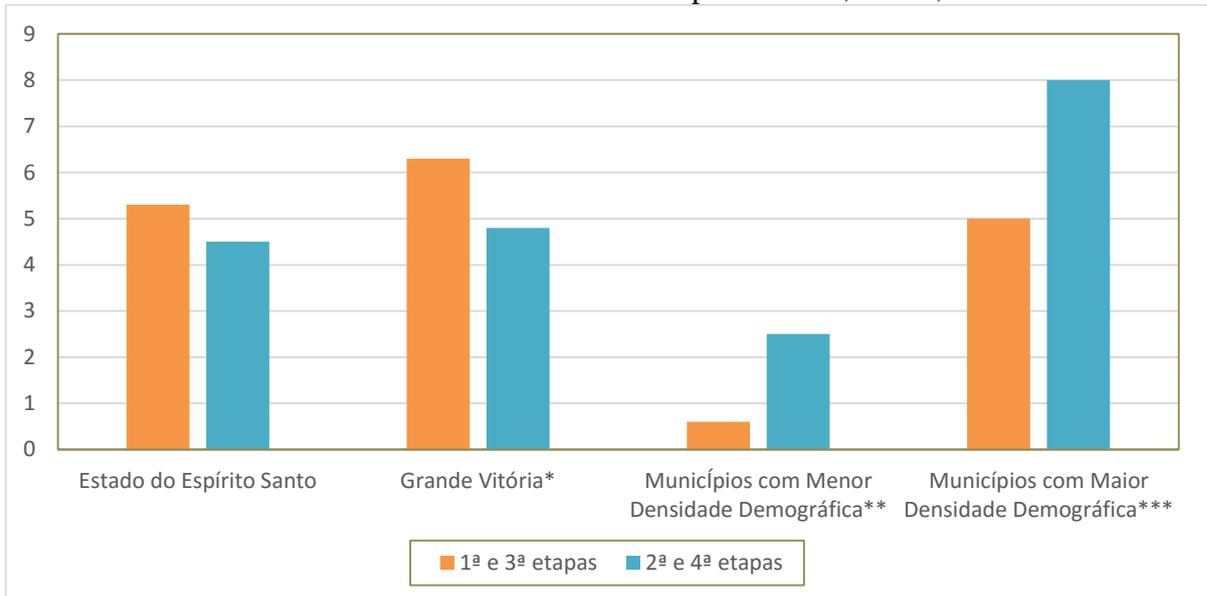


Fonte: Elaboração própria (2022).

Conforme evidenciado pela figura 8, os municípios de maior densidade, nestas etapas, representados por Marataízes e Viana, apresentaram diferença de prevalência de 3,4% e 9,2%, respectivamente. Já os municípios de menor porte, representados por Baixo Guandu, Conceição da Barra, Ecoporanga, Iúna, Santa Maria de Jetibá e Sooretama, apresentaram média de diferença de prevalência de, aproximadamente, 4,4%.

Adicionalmente, ao comparar-se os dados de diferença de prevalência entre 1ª e 3ª etapas e 2ª e 4ª etapas em estudos paralelos, conduzidos nas mesmas datas do presente estudo, nos municípios da Grande Vitória (Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória) e nos municípios de todo o estado do Espírito Santo, com aqueles dos municípios de maior densidade demográfica do presente estudo (Guarapari, Viana, Venda Nova do Imigrante e Marataízes) (100 ou mais habitantes por quilômetro quadrado) e dos municípios de menor densidade demográfica (menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado), observa-se, conforme apresentado na figura 9, que municípios de maior densidade demográfica apresentaram diferença de prevalência grandes quando comparadas àquelas das outras realidades demonstradas, enquanto municípios de menor densidade demográfica evidenciaram as menores diferenças de prevalência observadas.

Figura 9- Diferença de prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 em diversas realidades do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



*Os municípios da Grande Vitória são Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória.

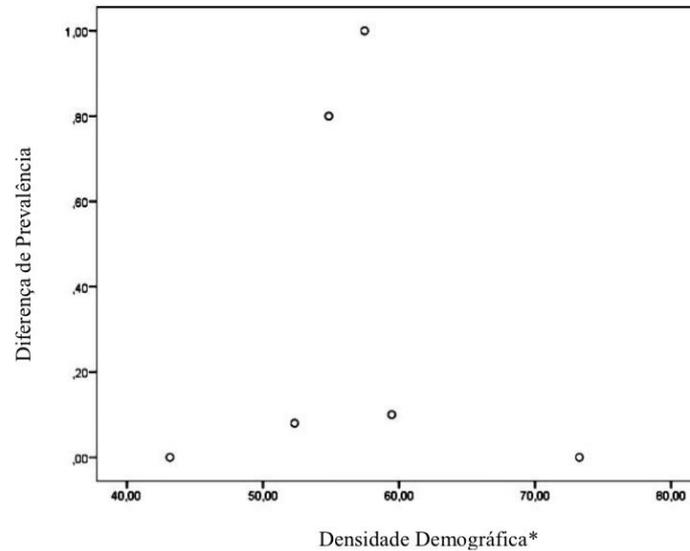
**Municípios com menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado.

***Municípios com 100 ou mais habitantes por quilômetro quadrado.

Fonte: Elaborado a partir dos dados coletados da SESA-ES (2020).

A correlação, em municípios de menor densidade demográfica (menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado), entre tal densidade e a diferença de prevalência entre as etapas do inquérito, revelou ausência de significância estatística ($p > 0,05$), tanto para a sequência de 1ª e 3ª etapas, quando houve correlação positiva fraca de 0,116, conforme evidenciado na figura 10, quanto para aquela de 2ª e 4ª etapas, destacando-se correlação positiva fraca de 0,02, conforme apresentado na figura 11.

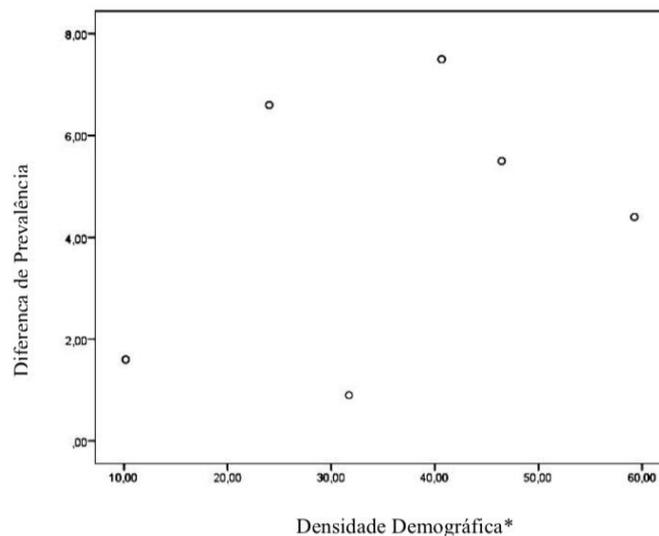
Figura 10- Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência na 1ª e 3ª etapas do inquérito sorológico em municípios de menor densidade demográfica do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



*Considerou-se municípios com menor densidade demográfica aqueles que apresentam menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado. Prevalência expressa em percentual de positivos.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Figura 11- Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência na 2ª e 4ª etapas do inquérito sorológico em municípios de menor densidade demográfica do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



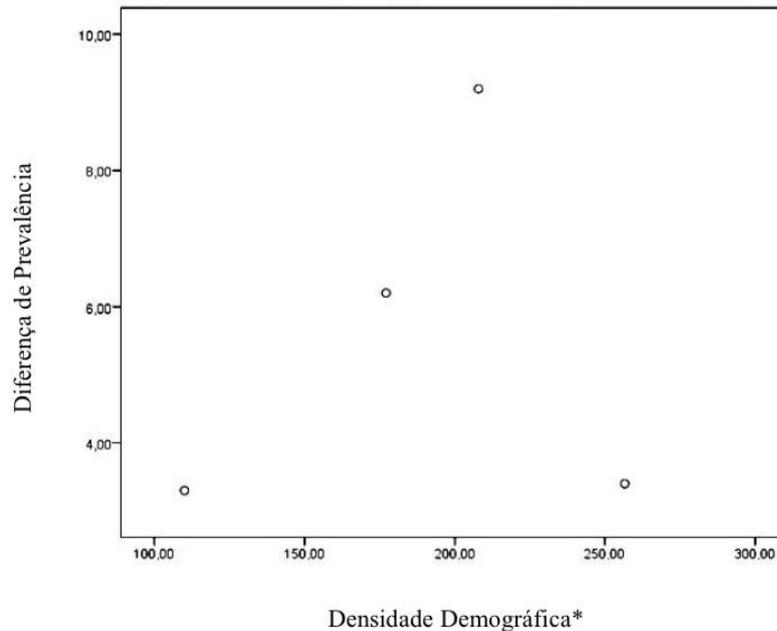
*Considerou-se municípios com menor densidade demográfica aqueles que apresentaram menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado. Prevalência expressa em percentual de positivos.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Ao correlacionar-se a densidade demográfica e a diferença de prevalência entre municípios com maiores densidades demográficas (100 ou mais habitantes por quilômetro

quadrado), observou-se que tal correlação não é estatisticamente significativa, apesar de haver tendência de crescimento ($p > 0,05$). Neste caso, obteve-se uma correlação positiva moderada, de 0,4, conforme evidenciado na figura 12.

Figura 12- Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência entre municípios com maiores densidades demográficas no estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



*Considerou-se municípios com maior densidade demográfica aqueles que apresentaram 100 ou mais habitantes por quilômetro quadrado. Prevalência expressa em percentual de positivos.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Coeficientes de correlação da ordem de 0,1 a 0,4 sugerem a possibilidade de que a ausência de significância estatística observada mediante a aplicação do teste de *Spearman* se deva à baixa frequência de observações. Assim, a evidência de uma possível correlação entre densidade demográfica e aumento da prevalência dependeria da observação de maior número de municípios, o que não foi possível dada a dificuldade logística ocorrida no presente inquérito.

Conforme apresentado pela tabela 1, ao comparar os grupos de baixa densidade e alta densidade, não foi observada diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

Tabela 1- Média e desvio padrão para a diferença de prevalência entre as etapas do inquérito para municípios com baixa e alta densidades demográficas do estado Espírito Santo, Brasil, 2020.

Grupos**	Média	Desvio padrão	p-valor*
Baixa densidade	2,37	2,80	
Alta densidade	5,52	2,79	0,089

*p-valor pelo teste *Mann-Whitney*.

**Considerou-se, como alta densidade, os municípios com 100 ou mais habitantes por quilômetro quadrado e, como baixa densidade, os municípios com menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado.

Prevalência expressa em percentual de positivos.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Em relação ao perfil sociodemográfico, conforme apresentado na tabela 2, observou-se que, em relação aos indivíduos com resultados positivos do teste de anticorpos contra o SARS-CoV- 2, 38,2% encontravam-se na faixa etária entre 21 e 40 anos, 60,9% eram do sexo feminino, 53,1% se autodeclararam da raça e cor da pele parda, 44,6% moravam em domicílio em que havia entre zero e três pessoas e 42,2% moravam em domicílio em que habitavam entre quatro e seis pessoas. Em relação à escolaridade, 25,0% possuíam ensino médio completo. Encontrou-se diferenças estatisticamente significativas entre as categorias de número de moradores no domicílio ($p < 0,05$).

Tabela 2- Frequências absolutas e relativas das características sociodemográficas dos indivíduos participantes do estudo sobre soroprevalência para o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.

Variável	Categoria	Total (n=4.393)		Positivos (n=128)		Negativos (n=4.265)		p-valor*
		n	%	n	%	n	%	
Idade	Menor que 20 anos	530	12,0	14	10,9	516	12,0	0,128
	21 a 40 anos	1.274	29,0	49	38,2	1.225	28,7	
	41 a 60 anos	1.434	32,6	47	36,7	1.387	32,5	
	61 a 80 anos	1.028	23,4	17	13,3	1.011	23,7	
	81 anos ou mais	127	2,9	1	0,8	126	2,95	
Sexo	Masculino	1.483	33,7	50	39,0	1.433	33,6	0,198
	Feminino	2.910	66,2	78	60,9	2.832	66,4	
Raça-Cor da pele	Branca	1.707	38,8	40	31,2	1.667	39	0,309
	Negra	475	10,8	20	15,6	455	10,7	
	Parda	2.182	49,7	68	53,1	2.114	49,6	
	Indígena	8	0,1	0	0,0	8	0,2	
	Amarela	20	0,4	0	0,0	20	0,5	
	Ignorado	1	0,02	0	0,0	1	0,02	
	Escolaridade	Analfabeto	327	7,4	9	7,0	318	
1ª a 4ª série fundamental	888	20,2	29	22,6	859	20,1		
4ª série completa ensino fundamental	176	4,0	2	1,6	174	4,1		
5ª a 8ª série incompleta	606	13,8	23	17,9	583	13,7		
Ensino fundamental completo	233	5,3	6	4,7	227	5,3		
Ensino médio incompleto	310	7,0	10	7,8	300	7,0		
Ensino médio completo	1.107	25,2	32	25,0	1.075	25,2		
Educação superior incompleta	147	3,3	3	2,3	144	3,4		
Educação superior completa	566	13,0	13	10,1	553	13,0		
Ignorado	7	0,1	0	0,0	7	0,2		
Não se aplica	26	0,6	1	0,8	25	0,6		
Moradores no domicílio	0 a 3	2.919	66,4	57	44,6	2.862	67,1	0,000
	4 a 6	1.343	30,6	54	42,2	1.289	30,2	
	7 a 9	100	2,2	15	11,7	85	2,0	
	10 ou mais	31	0,7	2	1,6	29	0,7	

* p-valor pelo teste qui-quadrado de *Pearson*.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Observou-se que, dos 128 indivíduos com resultados positivos do teste de anticorpos para o SARS-CoV-2, 28,9% possuíam hipertensão arterial sistêmica, 12,5% apresentavam obesidade e 8,6% diabetes *mellitus*. Não se encontrou diferenças significativas entre comorbidades e a positividade para COVID-19 ($p>0,05$), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 – Frequências absolutas e relativas de comorbidades autorreferidas por indivíduos participantes do estudo em relação aos resultados do teste para anticorpos contra o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.

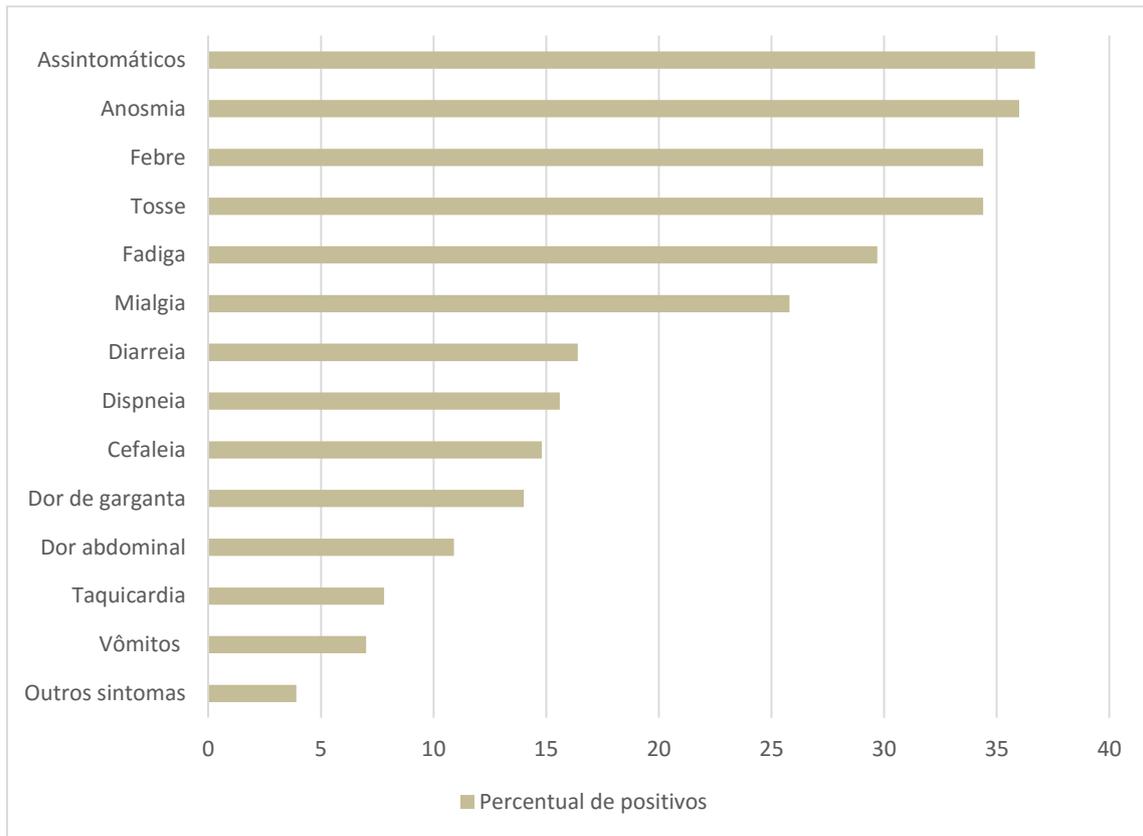
Comorbidades	Total (n=4.393)		Positivo (n=128)		Negativo (n=4.265)		p-valor*
	n	%	n	%	n	%	
Hipertensão	1.385	31,5	37	28,9	1.348	31,6	0,517
Diabetes <i>mellitus</i>	490	11,1	11	8,6	479	11,2	0,350
Asma	305	6,9	6	4,7	299	7,0	0,308
Neoplasia	86	1,9	4	3,1	82	1,9	0,333
Doença Renal	103	2,3	6	4,7	97	2,3	0,075
Obesidade	434	9,9	16	12,5	418	9,8	0,313

*p-valor pelo teste exato de *Fisher*.

Fonte: Elaboração própria (2022).

Como demonstrado pela figura 13, referente aos sinais e sintomas, observou-se sua ausência em 36,6% dos indivíduos positivos. Dentre os que os relataram, 36% referiram anosmia, 34,4% apresentaram febre, 34,4% tosse, 29,7% fadiga e 25,7% mialgia. As diferenças entre as pessoas com resultados positivos e negativos quanto ao número de sintomas foram estatisticamente significativas ($p<0,05$).

Figura 13- Distribuição percentual de sintomas autorreferidos por indivíduos participantes do estudo com resultados positivos no teste para anticorpos contra o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.



Fonte: Elaboração própria (2022).

Conforme evidenciado, houve uma associação significativa entre a categoria referente ao número de moradores no domicílio e o resultado do teste rápido positivo para SARS-CoV- 2, ($p < 0,05$). Por meio da análise dos resíduos, evidencia-se que essa associação significativa se deu entre a faixa de zero a três moradores, quatro a seis moradores e sete a nove moradores. Constatou-se que essa associação foi considerada baixa, conforme apresentado pela tabela 4.

Além disso, os sintomas autorreferidos também apresentaram associação significativa ($p < 0,05$) com a soropositividade. Neste caso, sintomas como febre e anosmia obtiveram uma associação maior que sintomas como fadiga, mialgia e diarreia, que apresentaram associação baixa.

Tabela 4- Resultados do teste V de *Cramer*, com resultados positivos do teste para anticorpos contra o SARS-CoV- 2, Espírito Santo, Brasil, 2020.

Variáveis	V de Cramer	p-valor*
Moradores no domicílio	0,125	0,000
Assintomáticos	0,118	0,000
Febre	0,266	0,000
Anosmia	0,253	0,000
Tosse	0,110	0,000
Fadiga	0,130	0,000
Mialgia	0,109	0,000
Diarreia	0,084	0,000
Dispneia	0,065	0,000
Cefaleia	0,107	0,000
Dor de garganta	0,039	0,000
Dor abdominal	0,057	0,000
Taquicardia	0,022	0,000
Vômitos	0,060	0,000
Outros sintomas	0,097	0,000

* p-valor pelo teste qui-quadrado de *Pearson*

Fonte: Elaboração própria (2022).

7 DISCUSSÃO

7.1 Densidade Demográfica e a COVID-19

Há, na literatura atual, diversas informações a respeito da densidade populacional e seus efeitos na propagação de doenças infecciosas (CONNOLLY; ALI; KEIL, 2020; HAMIDI; SABOURI; EWING, 2020; SHARIFI; KHAVARIAN-GARMSIR, 2020; JO; HONG; SUNG, 2021). Inicialmente, estudos evidenciavam que, devido aos diversos modos de viver das pessoas que residem em áreas com alta densidade, como uso de transporte público diariamente e maior concentração de locais com aglomeração de pessoas, além das diversas formas de interação e movimentos, haveria maior contato humano e propagação da COVID-19 (HAMIDI; SABOURI; EWING, 2020; JO; HONG; SUNG, 2021).

Neste sentido, estudos de Arbel, Fialkoff, Kerner e Kerner (2022), em Israel, e de Kadi e Khelfaoui (2021), na Argélia, evidenciaram que a possibilidade de infecção por COVID-19 cresce conforme os níveis de densidade populacional aumentavam. Também, Wong e Li (2020) relataram que a densidade populacional atuou como causa importante para a disseminação da COVID-19 em nível estadual nos EUA.

Por outro lado, outros estudos evidenciam que a densidade populacional por si só não pode ser considerada como um preditor da propagação da doença, mas devem ser considerados o nível de desenvolvimento do lugar, a disponibilidade de medidas de prevenção e resposta, a extensão da adesão às medidas de saneamento e distanciamento social e a infraestrutura de saúde pública (CONNOLLY; ALI; KEIL, 2020; HAMIDI; SABOURI; EWING, 2020; SHARIFI; KHAVARIAN-GARMSIR, 2020).

Dessa forma, embora o aumento da densidade populacional possa ser um fator que permite a transmissão de doenças, geralmente, cidades de alta densidade encontram-se melhor preparadas e com maiores recursos para obter uma resposta oportuna necessária para prevenir a propagação de um vírus. Em contraste, os locais com baixa densidade, na maioria das vezes, possuem acesso inferior aos recursos, principalmente de saúde (CONNOLLY; ALI; KEIL, 2020; JO; HONG; SUNG, 2021). Além disso, áreas densas podem ser mais propensas a implementar políticas públicas que promovam o distanciamento social, reduzindo, dessa forma, a proliferação da doença (SHARIFI; KHAVARIAN-GARMSIR, 2020; BASER, 2021).

Adicionalmente, a conectividade tornou-se um fator tão importante quanto a densidade para a disseminação da pandemia de COVID-19. As grandes áreas metropolitanas possuem ligações entre si, por relações econômicas, sociais e de deslocamento. Por isso, tornam-se vulneráveis às pandemias. Isto ocorre devido ao intenso deslocamento humano entre as regiões,

tanto para trabalho, quanto para estudo ou atividades comerciais. Ainda, a maioria das cidades metropolitanas possui aeroportos nacionais ou internacionais, que as mantêm intensamente conectadas aos diversos locais do país e do mundo (HAMIDI; SABOURI; EWING, 2020; TELLER, 2021).

Um estudo, realizado por Jardim, Pereira e Rodrigues (2022), evidenciou que a COVID-19 proliferou no estado do Maranhão em virtude da intensa conectividade existente entre as áreas metropolitanas e os centros urbanos, principalmente, por meio de transportes públicos, aeroportos e rodovias. Dessa forma, quanto mais conectados estiverem os lugares, mais serão atingidos pela pandemia, que se iniciará nos grandes núcleos urbanos e se espalhará para áreas suburbanas e rurais de menor densidade (HAMIDI; SABOURI; EWING, 2020).

Portanto, os resultados mostram que, tanto a densidade, quanto a conectividade, desempenham um papel importante na proliferação da COVID-19. Evidências adicionais nesse sentido podem ser depreendidas dos resultados de estudos realizados no Japão (RASHED; KODERA; GOMEZ-TAMES; HIRATA, 2020), na Índia (BHADRA; MUKHERJEE; SARKAR, 2021) e na Malásia (GANASEGERAN *et al.*, 2021), os quais sugerem que diferenças na força da associação entre densidade populacional e COVID-19 podem ser influenciadas por outros fatores, incluindo indicadores socioeconômicos, adesão a políticas de distanciamento social e infraestrutura de saúde (MARTINS-FILHO, 2021).

Dessa forma, ter um controle mais rígido sobre movimentos e atividades em locais altamente conectados e garantir o estabelecimento de políticas que incluam distanciamento mais rigoroso podem ser elementos eficazes em conter a disseminação da COVID-19 (JO; HONG; SUNG, 2021; MARTINS-FILHO, 2021), assim como investir recursos em monitoramento precoce e intervenções de qualidade em cidades com maiores densidades e altamente conectadas pode ser útil para conter e reduzir o impacto da doença (AGUILAR *et al.*, 2022).

No presente estudo, na primeira correlação realizada entre os municípios que participaram das 1ª e 3ª etapas do inquérito sorológico e com densidade menor que 100 habitantes por quilômetro quadrado, observa-se que, com exceção dos municípios de Pedro Canário e Aracruz, as diferenças de prevalência foram baixas. Por outro lado, a segunda correlação, realizada com os municípios que participaram das 2ª e 4ª etapas e com densidade menor que 100 habitantes por quilômetro quadrado, revelou, com exceção dos municípios de Baixo Guandu e Ecoporanga, que as diferenças de prevalência foram altas. Já na terceira correlação, entre os municípios com mais de 100 habitantes por quilômetro quadrado,

evidencia-se que a correlação melhora quanto maior se torna a densidade demográfica. Se fosse retirado o município de Viana, a correlação seria perfeita.

Ademais, quando se considera a média da diferença de prevalências entre os municípios de maior e menor densidade, é possível sugerir que o impacto da densidade populacional sobre a velocidade de disseminação parece diminuir quando a disseminação já atingiu uma abrangência maior. Observa-se, no presente estudo, que, nas 2ª e 4ª etapas, a diferença de prevalência entre os municípios de menor porte aumentou, observando-se média maior para tais municípios do que a diferença observada para o município de Marataízes, considerado de maior densidade pelo estudo. Além disso, a média das diferenças de prevalência para os municípios de menor porte foi maior que aquela medida nas 1ª e 3ª etapas.

7.2 Aspectos sociodemográficos relacionados à COVID-19

No início da pandemia de COVID-19, embora diariamente fossem divulgados relatórios do número de casos confirmados por RT-PCR, tais números apresentavam algumas limitações em função do baixo número de testes realizados, restritos àqueles indivíduos em internação ou com sintomas graves. Além disso, os indivíduos assintomáticos não procuravam o serviço de saúde e não realizavam qualquer teste. Adicionalmente, testes de RT-PCR eram afetados pelo método de coleta e pelo intervalo de tempo desde o início da doença, sendo vulneráveis a resultados falsos negativos (MESENBURG *et al.*, 2021; KHALAGI *et al.*, 2021).

Nesse sentido, estudos indicam que o gerenciamento das ações de saúde na pandemia e a formulação de políticas de mitigação da doença não devem ocorrer seguindo apenas os relatórios diários do número de casos diagnosticados. Alternativamente, a realização de inquéritos soropidemiológicos podem fornecer informações confiáveis sobre a prevalência da infecção e o histórico de imunidade da população (MESENBURG *et al.*, 2021; KHALAGI *et al.*, 2021).

Assim, vários tipos de inquéritos soropidemiológicos foram realizados em 2020. Entre eles, o domiciliar foi utilizado para estimar a soroprevalência da COVID-19 em diversas localidades. Na Espanha, entre maio e junho de 2020, um estudo evidenciou que 5% dos indivíduos testados apresentavam-se positivos para COVID-19 (POLLÁN *et al.*, 2020). Neste mesmo período, a França possuía 4,5% de prevalência de positivos (WARSZAWSKI *et al.*, 2022), a Holanda, 2,8% (VOS *et al.*, 2021), a Inglaterra, 6% (WARD *et al.*, 2021) e, a Dinamarca, 1,2% (ESPENHAIN *et al.*, 2021). Por fim, nos EUA, o estado de Los Angeles apresentava 4,5% de soroprevalência (SOOD *et al.*, 2020) e o estado da Califórnia 1,5% (BENDAVID *et al.*, 2021).

No Brasil, em meados de maio e em junho de 2020, a COVID-19 apresentava taxas de soroprevalência em consonância com os países relatados. Neste período, em virtude das medidas de contenção da doença, como uso de máscaras, fechamento de atividades consideradas não essenciais e diminuição da aglomeração de pessoas, as taxas eram consideradas baixas. Entretanto, conforme se passavam os meses, observava-se um crescimento gradativo da doença, deslocando-se dos grandes centros urbanos para o interior (MOURA *et al.*, 2020).

Neste sentido, segundo os dois estudos de Fortaleza *et al.* (2021a, 2021b), a propagação da COVID-19 no estado de São Paulo iniciou-se na capital do estado e dirigiu-se para áreas metropolitanas e, posteriormente, para o interior do estado. O mesmo cenário foi evidenciado no presente estudo, pois as 2ª e 4ª etapas apresentaram uma prevalência maior de positividade para COVID-19 quando comparadas às 1ª e 3ª etapas, até mesmo quando comparadas às prevalências da grande Vitória no mesmo momento. Isso ocorreu porque, conforme relatado anteriormente, a penetração do SARS-COV-2 nos municípios do interior foi mais tardia em relação às cidades metropolitanas, fato também evidenciado no estado do Espírito Santo como um todo.

Além disso, os dados obtidos pelos inquéritos possibilitaram a caracterização dos aspectos sociodemográficos dos indivíduos que apresentavam testes positivos para SARS-CoV-2. O estudo de Chen *et al.* (2020) evidenciou que 44% eram adultos acima de 40 anos e 5% eram idosos com mais de 70 anos. O sexo feminino correspondeu a 54% dos positivos, sendo a maioria constituída por brancos e 13% por negros. Quanto à escolaridade, 10% dos entrevistados possuíam ensino médio completo.

Da mesma forma, o estudo realizado por Nascimento, Bezerra e Ramos (2020) mostrou que 55,8% dos acometidos eram do sexo feminino, 23,1% dos casos correspondiam a pessoas pardas e 26,5% pertenciam à faixa etária entre 31 e 40 anos. Em um estudo realizado no Reino Unido, em 2020, 11,9% dos casos positivos para COVID-19 eram negros e 66,4% eram brancos e pardos (LUSIGNAN *et al.*, 2020).

Grande parte dos indivíduos participantes dos estudos eram mulheres, as quais se apresentam frequentemente como trabalhadoras do lar. Além disso, acredita-se que os jovens, entre 20 e 49 anos, situados na faixa da população economicamente ativa, devido ao deslocamento por transporte público, na maioria das vezes, para trabalhar, possuem maior risco para contrair a doença (LAS CASAS LIMA; CALVACANTE; LEÃO, 2020; OLAK *et al.*, 2021).

Em todo caso, o contato próximo com pessoas com COVID-19, particularmente, aqueles indivíduos que residem na mesma casa, aumenta a transmissão viral. A realização de quarentena por meio de separação no domicílio torna-se um aspecto desafiador e não realista para grande parte da população, pois moradias pequenas, com muitos moradores e poucos cômodos, não viabilizam tais ações. Assim, há um risco maior de transmissão entre os contatos domiciliares (POLLÁN *et al.*, 2020; LUSIGNAN *et al.*, 2020; KHALATBARI-SOLTANI *et al.*, 2020).

Portanto, evidencia-se, no presente estudo, que, a partir de três a quatro moradores, há uma frequência maior de COVID-19, sendo ela mais alta quando há quatro a seis moradores. Destaca-se, portanto, que a frequência de resultados positivos aumenta conforme aumenta o número de moradores. Além disso, em consonância com os estudos previamente citados, apreende-se, ainda, que houve uma maior frequência de resultados positivos em mulheres e jovens na faixa etária da população economicamente ativa, apresentando, os indivíduos participantes, baixa escolaridade e raça/cor parda ou branca.

7.3 Comorbidades relacionados à COVID-19

Comorbidades, como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, obesidade, doença renal, neoplasia e asma são consideradas como fatores de risco para desfechos clínicos mais graves (JACOB *et al.*, 2022). No mundo, em 2020, 14% da população possuíam hipertensão, 9,3% diabetes e 13% eram obesos. Já no Brasil, no mesmo ano, segundo dados do Ministério da Saúde, 24,5% da população possuíam hipertensão, 7,4% diabetes e 20,3% obesidade (BRASIL, 2020d).

O SARS-CoV-2 utiliza os receptores ACE2 encontrados na superfície das células hospedeiras para sua entrada. Neste sentido, evidencia-se que indivíduos com tais comorbidades estão associados a uma forte expressão desse receptor, o que aumenta a entrada viral nas células hospedeiras (GUAN *et al.*, 2020; KRISTENSEN *et al.*, 2022).

Além disso, o aumento das taxas de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com comorbidades ocorre devido ao estado crônico de inflamação, por eles apresentarem níveis mais elevados de marcadores inflamatórios e por desequilíbrio na regulação imunológica, entre outros fatores, o que representa uma condição ideal para o aumento exagerado de citocinas, intensificando a desregulação imunológica e levando ao desenvolvimento de sintomas respiratórios e cardíacos mais graves (JACOB *et al.*, 2022).

No caso da diabetes *mellitus*, a hiperglicemia promove o aumento das citocinas pró-inflamatórias e estimula a inflamação tecidual (MUNIYAPPA; GUBBI, 2020; GUO *et al.*,

2020; ANJORIN *et al.*, 2021). A hipertensão, devido às células cardíacas que possuem receptores ACE2 abundantes, torna os indivíduos mais suscetíveis ao aumento da carga viral na COVID-19 (BANSAL, 2020; ANJORIN *et al.*, 2021). Já a obesidade, permite que o tecido adiposo se torne um reservatório para replicação e liberação viral. Além disso, ela pode estar associada a um risco elevado de desenvolvimento de outras comorbidades, o que contribui para piores prognósticos (RYAN; CAPLICE, 2020; ANJORIN *et al.*, 2021). Nascimento, Bezerra e Ramos (2020) relatam, em seu estudo, que 29,8% dos indivíduos possuíam diabetes, 27,7% hipertensão e 14,7% obesidade.

Ainda, o rim possui receptores ACE2 expressos na superfície de suas células. Por isso, torna-se um alvo para o SARS-CoV-2, o que contribui para que os portadores de doenças renais possuam maior risco de infecção e piores prognósticos relacionados à COVID-19. Além disso, o efeito das citocinas e as respostas imunes comprometidas aumentam o risco de infecção, principalmente naqueles que realizam diálise, devido ao sistema imunológico comprometido (DIAO *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2021; ANJORIN *et al.*, 2021). Destaca-se que a prevalência, segundo estudo de Bajgain, Badal, Bajgain e Santana (2021), variou entre 3,5 e 9,6% para portadores de doenças renais.

Em um estudo realizado por Lee *et al.* (2021), indivíduos com câncer apresentaram um risco 60% maior de ter teste positivo para a COVID-19. Isto ocorre em virtude de uma grande sobrecarga na regulação imunológica e pelo nível elevado de inflamação. Ainda, indivíduos em tratamento com quimioterapia possuem 2,2 vezes mais risco de se infectarem e 3,8 de se tornarem graves em sua evolução (LEE *et al.*, 2021). A prevalência de indivíduos com câncer e COVID-19 variou entre 2,6 e 12% (BAJGAIN; BADAL; BAJGAIN; SANTANA, 2021).

Quanto a asma, é referida pelos estudos como um potencial fator de risco para COVID-19 por ser uma doença pulmonar inflamatória crônica e pelo fato do vírus SARS-CoV-2 afetar as vias aéreas superiores e inferiores. Assim, a combinação entre o vírus e a asma causaria uma inflamação acentuada e a gravidade do quadro infeccioso (SKEVAKI, C. *et al.*, 2020).

No entanto, ainda há controvérsia em relação a asma ser ou não fator de risco para o novo coronavírus, pois, segundo Mendes *et al.* (2021) e Ramakrishnan, Al Heialy e Hamid (2021), o tratamento da asma com corticoide inalatório aliado à melhora da adesão terapêutica e profilática minimizaria o desconforto respiratório e o desequilíbrio imunológico do indivíduo, o que poderia beneficiá-lo por aliviar o desenvolvimento de “hiperinflamação”.

No presente estudo, evidencia-se que os percentuais de indivíduos positivos para COVID-19 que possuem comorbidades, como obesidade, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, situam-se próximos aos percentuais observados na população geral, conforme

assinalado anteriormente. Outras comorbidades, como doença renal, asma e neoplasia, encontram-se em baixo percentual entre os positivos, apesar de serem considerados fatores de risco.

7.4 Sintomas relacionados à COVID-19

A presença de casos assintomáticos de COVID-19 foi observada nas primeiras descrições da pandemia, por meio de relatos em que, mesmo em indivíduos que não apresentavam sinais e sintomas clínicos típicos e que não tinham anormalidades aparentes em exames de imagens, se evidenciava a transmissão do vírus. No entanto, tais indivíduos assintomáticos, em grande parte, não procuravam assistência médica, contribuindo para a rápida disseminação da COVID-19 (GAO *et al.*, 2021; KIM *et al.*, 2020).

Ainda, devido à escassez de recursos de saúde, somente indivíduos com sintomas graves eram testados, conforme constatado por estudo de Wu e McGoogan (2020), na China, no qual apenas 1,6% dos participantes eram assintomáticos. Entretanto, novos estudos evidenciaram que até um quinto dos indivíduos com COVID-19 permanecem livres de sintomas (KIM *et al.*, 2020). Em um estudo realizado em um navio isolado no Japão, 51,7% dos indivíduos testados encontravam-se assintomáticos (MIZUMOTO; KAGAYA; ZAREBSKI; CHOWELL, 2020).

Gao *et al.* (2021) assinalaram que um nível mais baixo de ACE2, o receptor celular, e uma capacidade de ligação mais fraca com SARS-CoV-2 constituem-se como fatores importantes para a ausência de sinais e sintomas. Além disso, os autores ressaltaram que a invasão do SARS-CoV-2 leva a uma resposta imune leve em pacientes assintomáticos, razão pela qual eles não apresentam manifestações clínicas.

Neste sentido, Jacob *et al.* (2022) relataram que o SARS-CoV-2 afeta vários sistemas por meio de inflamação exacerbada, evidenciada, em pacientes com COVID-19, por marcadores inflamatórios elevados, como PCR, ferritina e dímero D. Assim, a rápida replicação viral e a destruição celular desencadeiam uma tempestade de liberação de citocinas (GUSTINE; JONES, 2021; JACOB *et al.*, 2022).

As citocinas liberadas pelas células imunes em resposta à infecção viral podem causar diversos sinais e sintomas, entre os quais cefaleia, tontura, mialgia e febre (JACOB *et al.*, 2022; ROCHA-FILHO *et al.*, 2022). Além disso, quando o SARS-CoV-2 invade o tecido pulmonar, o processo inflamatório pode resultar em tosse e dispneia. Ainda, quando a inflamação causada pelo vírus atinge as terminações nervosas sensitivas nas camadas do tecido da garganta, pode causar dor de garganta (LAS CASAS LIMA; CALVACANTE; LEÃO, 2021; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021)

Neste sentido, como a ACE2 também é expressa por tecidos constituintes do parênquima de diversos órgãos, como fígado, intestino delgado e vesícula biliar, a desregulação da resposta inflamatória pode resultar em inflamação intestinal e hepática, alterando a microbiota intestinal (D'AMICO; BAUMGART; DANESE; PEYRIN-BIROULET, 2020; BROOKS; BHATT, 2021). Concomitantemente, a resposta imune inflamatória pode levar a má absorção, desequilíbrio nas secreções intestinais e perda da integridade da mucosa intestinal, bem como a ativação do sistema nervoso entérico. Tais mecanismos podem ocasionar diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal (KARIYAWASAM *et al.*, 2021).

Constata-se, também, que, na medida em que as gotículas respiratórias contendo SARS-CoV-2 atingem a mucosa nasal, o vírus pode infectar diretamente os neurônios sensoriais olfativos, ocasionando anosmia. Além disso, o tecido nasal, nasofaríngeo ou orofaríngeo constitui-se como um dos principais focos de infecção, o que o torna o principal local de coleta da amostra para teste e a principal fonte de transmissão da infecção. Por essa razão, há alta prevalência de sintomas associados à região (WAHEEDEL-ANWAR; ELZAYAT; FOUAD, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, os sinais e sintomas da COVID-19 assemelham-se àqueles de um quadro gripal comum, mas sofrem variação de pessoa para pessoa, fazendo com que a doença se manifeste como desde uma forma branda até uma grave. Grande parte dos indivíduos relatam forma leve da doença, com alguns sintomas, como febre, tosse, dispnéia leve, dor de garganta, cefaleia, diarreia, náusea e vômito (OPAS, 2020b). Entretanto, como anteriormente assinalado, as manifestações clínicas da COVID-19, embora sejam predominantemente relacionadas ao sistema respiratório, estão presentes em outros sistemas (BROOKS; BHATT, 2021).

Rodriguez-Morales *et al.* (2020) relataram que os sintomas mais frequentes evidenciados em seu estudo foram tosse, informada por 40,1% dos indivíduos, febre, por 37,4%, e cefaleia, por 18,3%, enquanto os sintomas menos frequentes foram diarreia, relatada por 0,7%, e dificuldade respiratória, por 3,6%. Ainda, em diversos estudos, há relatos de sintomas menos comuns e difíceis de mensurar de forma objetiva, como anosmia (perda do olfato), hiposmia (diminuição do olfato) e ageusia (perda do sentido do paladar) (ISER *et al.*, 2020; GIACOMELLI *et al.*, 2020; BROOKS; BHATT, 2021). Entre eles, um estudo realizado na Itália verificou alteração de olfato ou paladar em 33% dos indivíduos positivos para COVID-19 (GIACOMELLI *et al.*, 2020).

Destaca-se que, no presente estudo, mais de 30% dos indivíduos positivos para COVID-19 referiram não ter tido qualquer sintoma, sendo considerados assintomáticos. Por outro lado,

mais 30% dos indivíduos relataram anosmia, seguidos por febre e tosse. Evidencia-se, ainda, que os sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia e vômitos, foram pouco relatados, representando menos de 10% dos indivíduos.

7.5 Limitações do estudo

Apesar da realização do estudo ter se dado quando a pandemia estava instalada, predominantemente, nas áreas metropolitanas, em sua última parte, já se observava propagação para as áreas interioranas do estado, embora incipiente. Assim, tal precocidade de implementação do inquérito representou limitação para que se obtivesse uma observação mais completa da dinâmica de transmissão nos municípios de menor porte.

Ressalta-se, ainda, que a realização do inquérito domiciliar em horário comercial e em dias da semana pode ter influenciado o resultado, uma vez que apenas os moradores presentes no domicílio no momento da coleta entraram no sorteio para responder o questionário e ter o teste para detecção de anticorpos realizado.

Ainda, as entrevistas serviram de base para a coleta de dados, abrindo espaço para viés de informação. Devido ao estudo ter sido realizado no domicílio, incluíram-se apenas os indivíduos com quadros leves da doença. Além disso, a sensibilidade do teste, inferior a 90%, pode ter permitido resultados falsos negativos. Entretanto, mesmo em tais circunstâncias, a baixa prevalência provavelmente manteve um alto valor preditivo negativo.

7.6 Contribuições do estudo

No presente estudo, municípios com densidades iguais a ou maiores do que 100 habitantes por quilômetro quadrado revelaram uma correlação expressiva de maior magnitude entre densidade e prevalência. Tal resultado, de forma independente, ressalta a importância do estudo de correlações entre densidade demográfica e prevalência de doenças infecciosas, o que é particularmente relevante no caso de uma doença com alto impacto sobre as relações sociais e a produção econômica, como a COVID-19.

Assim, as medidas de contenção da propagação do vírus, por meio de políticas de rastreamento e testagens, devem ser melhor elaboradas, promovendo-se um maior acesso da população, principalmente para aqueles que habitualmente já não possuem acesso às políticas públicas de saúde de forma satisfatória. Além disso, com o entendimento da relação entre densidade demográfica e prevalência da doença, o estabelecimento de formas de investimento, testagens e restrições de locomoção poderiam ser destinadas aos municípios levando em conta suas especificidades, de uma forma diferenciada, diminuindo gastos públicos, distanciamentos, atestados médicos, fechamento de comércios e paralisações de atividades.

Ainda, os dados precisos e oportunos dos indicadores sociodemográficos e dos principais sintomas relatados pelos indivíduos positivos para a COVID-19, bem como das principais comorbidades evidenciadas, permitiriam um melhor conhecimento da relação do vírus com os mecanismos fisiológicos do corpo humano e sua interação com células e mediadores específicos, estabelecendo, de forma mais clara, fatores, populações e situações de risco. Além disso, novamente, tais correlações possibilitariam a criação de políticas públicas compatíveis com a realidade evidenciada, de forma que, com o surgimento de novas variantes, haveria um entendimento maior sobre o vírus e suas características, propiciando uma menor propagação e um menor número de óbitos pela doença.

8 CONCLUSÕES

A seguir, destacam-se algumas observações obtidas com este estudo.

A) A densidade demográfica e a prevalência da COVID-19 nos municípios de menor porte no estado do Espírito Santo, apesar de não apresentarem uma correlação estatisticamente significativa entre si, mantiveram uma relação indicativa de que, quanto maior a densidade, mais rápida será a progressão. Assim, destaca-se que a densidade é um fator importante para a disseminação do vírus SARS-CoV-2.

B) Evidencia-se que houve um aumento progressivo de prevalência nos municípios de menor porte no Espírito Santo acompanhando aquele dos municípios mais populosos, indicando que a penetração do SARS-COV-2 deu-se das regiões metropolitanas para as regiões interioranas no estado.

C) A soroprevalência no estudo foi maior em mulheres, jovens e indivíduos com baixa escolaridade e de raça/cor parda ou branca. Além disso, a frequência da doença aumentou a partir do aumento do número de moradores do domicílio.

D) A soroprevalência, com relação a obesidade, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, não se mostra maior do que aquela observada na população em geral.

E) Os assintomáticos e aqueles com anosmia representaram a maior parte dos indivíduos com resultado positivo para a COVID-19. Outros sintomas foram menos evidenciados.

F) Compreender a correlação entre densidade demográfica e prevalência de COVID-19, as características sociodemográficas, as comorbidades e os sintomas apresentados pelos indivíduos acometidos pela doença permite a elaboração de medidas para o distanciamento social no momento correto, a disponibilidade de testagem e a compreensão da propagação do vírus, minimizando as internações e as mortes.

REFERÊNCIAS

- ABDULJALIL, J.M.; ABDULJALIL, B. M. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. **New Microbes and New Infections**, v. 35, p. 100-108, 2020. DOI:10.1016/j.nmni.2020.100672
- AGUILAR, J. *et al.* Impact of urban structure on infectious disease spreading. **Scientific Reports**, v. 12, p. 3816-3829, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06720-8>
- ALBERT, E. *et al.* Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, p. 472.e7-472.e10, 2021. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.004.
- ALENE, M. *et al.* Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, p. 257-266, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05950-x>
- ALEXANDRIDIS, M.; MAZEJ, J.; PALERMO, E.; HISCOTT, J. The Coronavirus pandemic - 2022: viruses, variants & vaccines. **Cytokine Growth Factor Reviews**, v. 63, p. 1-9, 2022. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.02.002.
- ANDERSON, R. M.; VEGVARI, C.; TRUSCOTT, J.; COLLYER, B. S. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. **The Lancet**, v. 396, p. 1614–1616, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32318-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32318-7)
- ANJORIN, A. *et al.* Comorbidities and the COVID-19 pandemic dynamics in Africa. **Tropical Medicine and International Health**, v. 26, p. 2–13, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13504>
- ANSEMS, K. *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v. 8, p.149-162, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014962>
- ARBEL, Y.; FIALKOFF, C.; KERNER, A.; KERNER, M. Do population density, socio-economic ranking and Gini index of cities influence infection rates from coronavirus? Israel as a case study. **The Annals of Regional Science**, v. 68, p. 181–206, 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-40387/v1.
- AREVALO-RODRIGUEZI, I. *et al.* False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 15, p. 2429-2446, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242958>
- ARIF, M.; SENGUPTA, S. Nexus between population density and novel coronavirus (COVID-19) pandemic in the south Indian states: A geo-statistical approach. **Environment, Development and Sustainability**, v. 23, p. 10246–10274, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10668-020-01055-8>
- AYDOGDU, M.O. *et al.* Severe acute respiratory syndrome type 2-causing coronavirus: variants and preventive strategies. **Advanced Science**, v. 11, p. 21044-21053, 2022. DOI: 10.1002/advs.202104495.

- BAJGAIN, K. T.; BADAL, S.; BAJGAIN, B. B.; SANTANA, M. J. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. **American Journal of Infection Control**, v. 49, p. 238–246, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.213>
- BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, p. 247-250, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
- BAO, C. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT findings: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Radiology**, v. 17, p. 701-709, 2020. DOI: [10.1016/j.jacr.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006)
- BAR-ON, Y. M. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. **The New England Journal of Medicine**, v. 5, p. 15-22, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2201570](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201570)
- BARTOLETTI, M. *et al.* ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, p. 222-238, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.007>
- BASER, O. Population density index and its use for distribution of COVID-19: A case study using Turkish data. **Health Policy**, v. 125, p. 148-154, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.10.003>
- BENDAVID, E. *et al.* COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. **International Journal of Epidemiology**, v. 50, p. 410–419, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab010>
- BERNAL, A. J. *et al.* Molnupiravir for Oral treatment of COVID-19 in non hospitalized patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, p. 509-520, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044)
- BHADRA, A.; MUKHERJEE, A.; SARKAR, K. Impact of population density on COVID-19 infected and mortality rate in India. **Modeling Earth Systems and Environment**, v.7, p. 623–629, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40808-020-00984-7>
- BISOFFI, Z. *et al.* Sensitivity, specificity and predictive values of molecular and serological tests for COVID-19: A longitudinal study in emergency room. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v. 10, p. 669-681, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090669>
- BORGES, A. A.; SUZUKAWA, A. A.; ZANLUCA, C.; SANTOS, C. N. D. **SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão.** In: Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.002>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil.** 2016a. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf Acesso em: 24 mar. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº204, de 17 de fevereiro de 2016**. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. 2016b. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html Acesso em: 17 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sobre a doença COVID-19**. 2020a. Disponível em:

<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.792, de 17 de julho de 2020**. Altera a Portaria nº 356/GM/MS, de 11 de março de 2020, para dispor sobre a obrigatoriedade de notificação ao Ministério da Saúde de todos os resultados de testes diagnóstico para SARS-CoV-2 realizados por laboratórios da rede pública, rede privada, universitários e quaisquer outros, em todo território nacional. 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.792-de-17-de-julho-de-2020-267730859> Acesso em: 02 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19**. 2020c. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diabetes, hipertensão e obesidade avançam entre os brasileiros**. 2020d. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/diabetes-hipertensao-e-obesidade-avancam-entre-os-brasileiros>. Acesso em: 16 maio 2022.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Cidades e estados**. 2020e.

Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/es/.html>. Acesso em: 24 jun. 2021.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Regiões geográficas do Espírito Santo**. 2020f. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/es>. Acesso em: 24 jun. 2021.

Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/es>. Acesso em: 24 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações sobre a notificação e registros de casos de COVID-19 no Brasil**. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/notificacao-e-registro#:~:text=Devem%20ser%20notificados%20dentro%20do,\(Portaria%20GM%2FMS%20n\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/notificacao-e-registro#:~:text=Devem%20ser%20notificados%20dentro%20do,(Portaria%20GM%2FMS%20n).).

Acesso em: 02 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a COVID-19**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-covid-19.pdf> Acesso em: 31 mar. 2022.

Acesso em: 31 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de importância Nacional pela doença pelo Coronavírus 2019**. 2022b. Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/17-03-Guia_de_vigilancia_da_covid_16marc2021.pdf Acesso em: 23 abr. 2022.

Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/17-03-Guia_de_vigilancia_da_covid_16marc2021.pdf Acesso em: 23 abr. 2022.

Acesso em: 23 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde**. 2022c. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

Acesso em: 4 abr. 2022.

- BRITO, C.V.B.; FORMIGOSA, C.A.C.; MELLO NETO, O.S. Impacto da COVID-19 em doenças de notificação compulsória no Norte do Brasil. **Revista Brasileira de Promoção da Saúde**, v. 35, p. 12-23, 2022. DOI: 10.5020/18061230.2022.12777
- BROOKS, E. F.; BHATT, A. S. The gut microbiome: a missing link in understanding the gastrointestinal manifestations of COVID-19?. **Cold Spring Harbor Molecular Case Studies**, v. 7, p. 60-74, 2021. DOI: 10.1101/mcs.a006031
- BROOKS, Z. C.; SASWATI, M.D. COVID-19 testing: impact of prevalence, sensitivity, and specificity on patient risk and cost. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 154, p. 575–584, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa141>
- BULIVA, E. *et al.* Emerging and reemerging diseases in the World Health Organization (WHO) Eastern Mediterranean Region – Progress, challenges, and WHO initiatives. **Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 276- 281, 2017. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00276
- CAETANO, J. M.; CASEMIRO, F. H. C. Saúde como escolha política: SRAG e subnotificação nas cidades sul mineiras. **Revista Tamoios**, v. 17, n. 2, p. 187-205, 2021. DOI: <https://doi.org/10.12957/tamoios.2021.57476>
- CASCELLA, M. *et al.* Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). **StatPearls Publishing**, v. 32, p. 1503-1520, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> Acesso em: 22 mar. 2022
- CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. 202-215, 2020. DOI: 10.5123/S1679-49742020000400010
- CAVALCANTI, A. B. *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 2041-2052, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **SARS-CoV-2 Variant classifications and definitions**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html> Acesso em: 31 maio 2022.
- CHATE, R.C. *et al.* Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, p. 2020-2021, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200121>
- CHAUDHURI, D. *et al.* Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 47, p. 521–537, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2>
- CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 3, p. 507-513, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

CODEÇO, C. T. *et al.* **Estimativa de risco de espalhamento da COVID-19 no Brasil e avaliação da vulnerabilidade socioeconômica nas microrregiões brasileiras.** Relatório - 23 de março de 2020. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/PROCC, 2020. 3 v. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/40509/4/Relatorio_tecnico_COVID-19_procc-emap-covid-19-reporte2_resultados.pdf. Acesso em: 24 maio 2022.

CONNOLLY, C.; ALI, H. R.; KEIL, R. On the relationships between COVID-19 and extended urbanization. **The Science of the Total Environment**, v. 10, p. 213–216, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F2043820620934209>

D'AMICO, F.; BAUMGART, D. C.; DANESE, S.; PEYRIN-BIROULET, L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, p. 1663–1672, 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001

DAGAN, N. *et al.* BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. **The New England Journal of Medicine**, v. 15, p. 1412-1423, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765

DI, W.; WU, T.; LIU, Q.; YANG, Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 44-48, 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.

DIAO, B. *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **Nature Communications**, v. 12, p. 2505-2506, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>

DIAS, V.M.C.H. *et al.* Guidelines on diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19. **American Journal of Infection Control**, v. 9, p. 1-20, 2020. Disponível em: <https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/orientacoes-sobre-diagnostico-tratamento-e-isolamento-de-pacientes-com-covid-19.pdf> Acesso em: 25 abr. 2022.

DÍAZ, Y. *et al.* Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. **Gerontology**, v. 6, p. 553-561, 2020. DOI:10.1159/000512210

DOUGAN, M. *et al.* Bamlanivimab plus Etesevimab in mild or moderate COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 385. p. 1382-1392, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2102685

ESPENHAIN, L. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in Denmark: nationwide, population-based seroepidemiological study. **European Journal of Epidemiology**, v.36, p. 715–725, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00796-8>

ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. **Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19)**. 2022. Disponível em: <https://coronavirus.es.gov.br/> Acesso em: 18 maio 2022.

FENG, W. *et al.* Molecular diagnosis of COVID-19: Challenges and research needs. **Analytical Chemistry**, v. 92, p. 10196–10209, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02060>

FERDINANDS, J. M. *et al.* Waning 2-dose and 3-dose effectiveness of mRNA vaccines against COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of delta and omicron variant predominance-Vision Network, 10 States, August 2021-January 2022. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, p. 255-263, 2022. DOI:10.15585/mmwr.mm7107e2

FONSECA, M.G.H. *et al.* Dynamics of antibody response to CoronaVac vaccine. **Journal of Medical Virology**, v. 94, p. 2139–2148, 2022. DOI: 10.1002/jmv.27604

FORTALEZA, C. M. C. B. *et al.* Taking the inner route: spatial and demographic factors affecting vulnerability to COVID-19 among 604 cities from inner São Paulo State, Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. 1–5, 2021a. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095026882000134X>

FORTALEZA, C. M. C. B. *et al.* The use of health geography modeling to understand early dispersion of COVID-19 in São Paulo, Brazil. **PLoS ONE**, v. 16, p. 245-259, 2021b. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245051>

FREITAS, A.R.R. *et al.* The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: A population based ecological study. **Lancet Regional Health**, v. 1, p. 21-31, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100021>

GANASEGERAN, K. *et al.* Influence of population density for COVID-19 spread in Malaysia: an ecological study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, p. 1-12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18189866>

GANDHI, R. T.; LYNCH, J. B.; DEL RIO, C. Mild or moderate COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 1757-1766, 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249

GAO, Z. *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**. v. 54, p. 12-16, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>

GIACOMELLI, A. *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, p. 889-891, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>

GOUDOURIS, E. S. Laboratory diagnosis of COVID-19. **Jornal de Pediatria**, v. 97, p.7–12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.001>

GUAN, W. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **The European Respiratory Journal**, v. 55, p. 547-561, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.

GUO, W. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes/metabolism Research and Reviews**, v. 36, p. 19-28, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>

GUPTA, A. *et al.* Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, p. 1941-1950, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934)

GUPTA, A. *et al.* Effect of Sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. **The Journal of the American Medical Association**, v. 327, p. 1236-1246, 2022. DOI: [10.1001/jama.2022.2832](https://doi.org/10.1001/jama.2022.2832)

GUSTINE, J. N.; JONES, D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. **The American Journal of Pathology** v. 191, p 4-17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>

HAHN, M. *et al.* Use, safety assessment, and implementation of two Point-of-Care tests for COVID-19 testing. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 156, p. 370-380, 2021. DOI: [10.1093/ajcp/aqab081](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab081)

HAMIDI, S.; SABOURI, S.; EWING, R. Does density aggravate the COVID-19 pandemic? **Journal of the American Planning Association**, v. 4, p. 495-509, 2020. DOI: [10.1080/01944363.2020.1777891](https://doi.org/10.1080/01944363.2020.1777891)

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 12, p. 1100-1115, 2020. DOI: [10.1016/j.it.2020.10.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004).

HITCHINGS, M. T. D. *et al.* Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 1, p. 34-38, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100025>

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUI, D. S. *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 91, p. 264–266, 2020. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009)

ISER, B. P. M. *et al.* Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 3, p. 202-233, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000300018>.

ISLAM, S.; ISLAM, T.; ISLAM, M. R. New coronavirus variants are creating more challenges to global healthcare system: a brief report on the current knowledge. **Clinical Pathology**, v. 15, p. 584-598, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/2632010X221075584>

- JACOB, R. *et al.* Frequency of orthopedic manifestations in COVID-19 patients. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 17, p. 186-191, 2022. DOI: 10.1016/j.jtumed.2022.02.002
- JARA, A. *et al.* Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, p. 875-884, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107715>
- JARDIM, R. O.; PEREIRA, C. R. P.; RODRIGUES, Z. M. R. Rotas da COVID-19 no estado do Maranhão, Brasil. **Hygeia Uberlândia**, v. 18, p. 14–28, 2022. DOI: <https://doi.org/10.14393/Hygeia1859356>
- JIE, C.; FANG, L.; ZHENG-LI, S. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews and Microbiology**, v. 17, p.181-192, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- JO, Y.; HONG, A.; SUNG, H. Density or connectivity: what are the main causes of the spatial proliferation of COVID-19 in Korea? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, p. 5084-5099, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105084>
- KADI, N.; KHELFAOUI, M. Population density, a factor in the spread of COVID-19 in Algeria: statistic study. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 44, p. 138-145, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00393-x>
- KAMEL, A. M. *et al.* Efficacy and safety of azithromycin in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, p. 2258-2273, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2258>
- KAMPF, G. *et al.* Potential sources, modes of transmission and effectiveness of prevention measures against SARS-CoV-2. **The Journal of Hospital Infection**, v. 106, p. 678-697, 2020. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.09.022
- KARIA, R. *et al.* COVID-19 and its modes of transmission. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, p. 1798-1801, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00498-4>
- KARIYAWASAM, J. C. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, p. 1362-1388, 2021. DOI: 10.1093/trstmh/trab042
- KHALAGI, K. *et al.* Prevalence of COVID-19 in Iran: results of the first survey of the Iranian COVID-19 Serological Surveillance Programme. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, p. 1666-1671. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.002>
- KHALATBARI-SOLTANI, S. *et al.* Importance of collecting data on socioeconomic determinants from the early stage of the COVID-19 outbreak onwards. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 74, p. 620–623, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214297>
- KHEHRA, N. *et al.* Tozinameran (BNT162b2) vaccine: The journey from preclinical research to clinical trials and authorization. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, p. 172- 181, 2021. DOI:10.1208/s12249-021-02058-y

KIM, G. *et al.* Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, p. 948.e1–948.e3, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cmi.2020.04.040>

KRAUSE, P.R. *et al.* SARS-CoV-2 variants and vaccines. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, p. 179-186, 2021. DOI: 10.1056/NEJMSr2105280

KRISHNAMOORTHY, S.; SWAIN, B.; VERMA, R. S.; GUNTHER, S. S. SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV viruses: an overview of origin, evolution, and genetic variations. **VirusDisease**, v. 31, p. 411–423, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00632-9>

KRISTENSEN, N. *et al.* Obesity augments the disease burden in COVID-19: Updated data from an umbrella review. **Clinical Obesity**, v. 8, p. 508-524, 2022. DOI: 10.1111/cob.12508

LAS CASAS LIMA, M.H.; CALVACANTE, A.L.B.; LEÃO, L.C. Pathophysiological relationship between COVID-19 and olfactory dysfunction: A systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 25, p. 73-83, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.04.001>

LAUREANO, A. F. S.; RIBOLDI, M. The different tests for the diagnosis of COVID-19 - A review in Brazil so far. **Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida**, v. 24, p. 340-346, 2020. DOI:10.5935/1518-0557.20200046

LEE, K. A. *et al.* Cancer and risk of COVID-19 through a general community survey. **The Oncologist**, v. 26, p. 182–185, 2021. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0572

LIM, S.C.L. *et al.* Efficacy of ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate COVID-19 and comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. **The Journal of the American Medical Association**, v. 182, p. 426-435, 2022. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0189. PMID: 35179551; PMCID: PMC8980926.

LU, R. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, p. 565–574, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

LUSIGNAN, S. *et al.* Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, p. 1034–1042, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/>

MACIEL, E. T. *et al.* Factors associated with COVID-19 hospital deaths in Espírito Santo, Brazil, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. 413-424, 2020. DOI: 10.5123/S1679-49742020000400022

MADHI, S. A. *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccine against the B.1.351 variant. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 1885-1898, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2102214.

MARTINS-FILHO, P. R. Relationship between population density and COVID-19 incidence and mortality estimates: A county-level analysis. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, p. 1087–1088, 2021. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jiph.2021.06.018>

MATAR, R.H. *et al.* Outcomes of patients with thromboembolic events following coronavirus disease 2019 AstraZeneca vaccination: a systematic review and meta-analysis. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 33, p. 90-112, 2022. DOI: [10.1097/MBC.0000000000001113](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001113)

MAXMEN, A. The fight to manufacture COVID vaccines in lower-income countries. **Nature**, v. 597, p. 455-457, 2021. DOI: [10.1038/d41586-021-02383-z](https://doi.org/10.1038/d41586-021-02383-z).

MENDES, N. F. *et al.* Asthma and COVID-19: a systematic review. **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology**, v. 17, p. 509-521, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00509-y>

MESENBURG, M. A. *et al.* Prevalência de sintomas característicos de COVID-19 no Rio Grande do Sul: resultados de um estudo de base populacional com 18 mil participantes. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 82-89, 2021. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055004030>

MISTRY, P. *et al.* SARS-CoV-2 variants, vaccines, and host immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 809-819, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809244>

MIZUMOTO, K.; KAGAYA, K.; ZAREBSKI A.; CHOWELL G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. **Euro Surveillance**, v. 25, p. 180-185, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

MOURA, P. H. *et al.* Perfil epidemiológico da COVID-19 em Santa Catarina. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, v. 9, p. 1-18, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33362/ries.v9i1.2316>

MUNIYAPPA, R.; GUBBI, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 318, p. E736–E741, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>

NASCIMENTO, J. S.; BEZERRA, L. B.; RAMOS, R. E.S. Prevalência e aspectos epidemiológicos da COVID-19 na 9ª Região de Saúde de Alagoas. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, p. 1-6, 2020. DOI: [http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3556.p1-6.2020](https://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3556.p1-6.2020)

NICOLETE, V. C. *et al.* Epidemiology of COVID-19 after emergence of SARS-CoV-2 gamma variant, Brazilian Amazon, 2020-2021. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, p. 709–712, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2803.211993>.

NIEE. Núcleo Interinstitucional de Estudos Epidemiológicos. **Nota Técnica NIEE - n° 08/2021**. Um ano da pandemia da COVID-19: tendências e políticas públicas para a preservação da vida no Espírito Santo. 2021. Disponível em: <http://www.ijsn.es.gov.br/component/attachments/download/7374> Acesso em: 24 maio 2022.

NIH. National Institute of Health. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment guidelines**. 2022. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> Acesso em: 21 mar. 2022.

OLAK, A. S. *et al.* Risk factors associated with COVID-19-induced death in patients hospitalized in intensive care units (ICUs) in a city in Southern Brazil. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 1565–1568, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.07.020>

OLIVER, S.E. *et al.* Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine: Updated interim recommendations from the advisory committee on immunization practices - United States, December 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, p. 90-95, 2022. DOI:10.15585/mmwr.mm7103a4

OLIVEIRA, W. K. *et al.* How Brazil can hold back COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. 44- 52, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200023>

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. **Transmissão do SARS-CoV-2: implicações para as precauções de prevenção de infecção**. 2020a. Disponível: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52472/OPASWBRACOVID-1920089_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=A%20transmiss%C3%A3o%20do%20SARS%2DCoV%2D2%20pode%20ocorrer%20atrav%C3%A9s%20do,%2C%20espirra%2C%20fala%20ou%20canta. Acesso em: 04 mar. 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**. 2020b. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/coronavirus/doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-covid-19> Acesso em: 24 maio 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. **Vacinas contra a COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/vacinas-contracovid-19> Acesso em: 04 maio 2022.

OWD. Our World In Data. **Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people**. 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. Acesso em: 16 maio 2022.

PADHYE, N. A. Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19. **MedRxiv preprint**. 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02060>

PADMA, T.V. COVID vaccines to reach poorest countries in 2023 - despite recent pledges. **Nature**, v. 595, p. 342-343, 2021. DOI: 10.1038/d41586-021-01762-w. PMID: 34226742.

PALACIOS, R. *et al.* Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: The PROFISCOV study. **Social Science Research Network**, v. 1, p. 25-34, 2021. DOI:10.2139/ssrn.3822780

PATEL, R. *et al.* A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, p. 200-208, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2002083>

PAVIA, C. S.; PLUMMER, M. M. The evolution of rapid antigen detection systems and their application for COVID-19 and other serious respiratory infectious diseases. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, v. 54, p. 776–786, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.06.003>

PEELING, R.W. *et al.* Serology testing in the COVID-19 pandemic response. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, p. 245-249, 2020. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30517-X)

PIVA, S. *et al.* Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. **Journal of Critical Care**, v. 58, p. 29-33, 2020. DOI: [10.1016/j.jcrc.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.004)

POLLÁN, M. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. **The Lancet**, v. 396, p. 535-544, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)

POURBAGHERI-SIGAROODI, A.; BASHASH, D.; FATEH, F.; ABOLGHASEMI, H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 475–482, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>

PRADO, M. F. *et al.* Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p. 224-228, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200030>

QUEZADA, J.A. *et al.* Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Revista Clínica Española**, v. 221, p. 109-117, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.08.002>

RAMAKRISHNAN, R.K.; AL HEIALY, S.; HAMID, Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. **American Journal of Physiology- Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 320, p. 880-891, 2021. DOI: [10.1152/ajplung.00547.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00547.2020)

RANZANI, O.T. *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of COVID-19 in Brazil: test negative case-control study. **BMJ (Clinical research ed)**, v. 374, p. 2015-2027, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2015>

RASHED, E. A.; KODERA, S.; GOMEZ-TAMES, J.; HIRATA, A. Influence of absolute humidity, temperature and population density on COVID-19 spread and decay durations: multi-prefecture study in Japan. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, p. 5354-5368, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17155354>

RECOVERY. Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 693-704, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)

RECOVERY. Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 399, p. 666-676, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5)

REIS, G. *et al.* Effect of early treatment with ivermectin among patients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, p. 1721-1731, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2115869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115869)

RIAD, A. *et al.* Prevalence and risk factors of CoronaVac side effects: An independent cross-sectional study among healthcare workers in Turkey. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, p. 26-29, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10122629>

ROCHA-FILHO, P. A. *et al.* Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 23, p. 21-32, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01367-8>

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 34, p.16-23, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 102-105, 2020. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433

RYAN, P. M.; CAPLICE, N. M. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? **Obesity**, v. 28, p. 1191-1194, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22843>

SABLEROLLES, R. *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of vaccine boosters after Ad26.COV2.S priming. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, p. 951-963, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116747>

SADOFF, J. *et al.* Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 2187-2201, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2101544

SADOFF, J. *et al.* Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26.COV2.S. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, p.847-860, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2117608

SAEZ, M.; TOBIAS, A.; VARGA, D.; BARCELÓ, M. A. Effectiveness of the measures to flatten the epidemic curve of COVID-19. The case of Spain. **The Science of the Total Environment**, v. 727, p. 1387-1395, 2020. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138761.

SHARIFI, A.; KHAVARIAN-GARMSIR, A. R. The COVID-19 pandemic: Impacts on cities and major lessons for urban planning, design, and management. **Science of the Total Environment**, v. 749, p. 391-407, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.scitotenv.2020.142391>

SILVA, D.F.; OLIVEIRA, M.L.S. Epidemiology of COVID-19: comparison between epidemiological bulletins. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 31, p. 166-276, 2020. Disponível em:<https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/661/293> Acesso em: 23 abr. 2022.

SILVA JÚNIOR, P.R. *et al.* Anosmia and COVID-19: perspectives on its association and the pathophysiological mechanisms involved. **The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 57, p. 1-8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00266-0>

- SKEVAKI, C. *et al.* Asthma-associated risk for COVID-19 development. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, p. 1295–1301, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.017>
- SOLFORSI, L. *et al.* Immunogenicity and efficacy of one and two doses of Ad26.COV2.S COVID vaccine in adult and aged NHP. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 218, p. 2756-2780, 2021. DOI:10.1084/jem.20202756
- SOOD, N. *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2–specific antibodies among adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. **The Journal of the American Medical Association**, v. 323, p. 2425-2427, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8279
- SOUZA, A.S.R. *et al.* General aspects of the COVID-19 pandemic. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 29-46, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>
- SOUZA, G. J. B. *et al.* Estimation and prediction of COVID-19 cases in Brazilian metropolises. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. 33-45, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.4501.3345>
- SU, H. *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**. v. 98, p. 219-227, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
- TALEGHANI, N.; TAGHIPOUR, F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. **Biosensors & Bioelectronics**, v. 174, p. 112-130, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112830>
- TAYLOR, P.C. *et al.* Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 382–393, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
- TELLER, J. Urban density and COVID-19: Towards an adaptive approach. **Build Cities**, v. 2, p. 150–165, 2021. DOI: 10.5334/bc.89.
- TELLIER, R. COVID-19: the case for aerosol transmission. **Interface Focus**, v. 12, p. 72-82, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsfs.2021.0072>
- TEMPLE, C.; HOANG, R.; HENDRICKSON, R.G. Toxic effects from ivermectin use associated with prevention and treatment of COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, p. 2197-2198, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2114907.
- TOUMA, M. COVID-19: molecular diagnostics overview. **Journal of Molecular Medicine**, v. 98, p. 947–954, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01931-w>
- UZUNIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and COVID-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1-4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>
- VILELLA, A.; TRILLA, A. The COVID-19 Pandemic-an epidemiological perspective. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 21, p. 29-35, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01007-w>

- VOYSEY, M. *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. **The Lancet**, v. 397, p. 881-891, 2021a. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)
- VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, v. 397, p. 99-111, 2021b. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- VOS, E. R. A. *et al.* Nationwide seroprevalence of SARS-CoV-2 and identification of risk factors in the general population of the Netherlands during the first epidemic wave. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 75, p. 489-495, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2020-215678>
- VOSKARIDES, K. SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution. **BMC Medical Genomics**, v. 15, p. 62-67, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01208-w>
- XU, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, p. 10970-10975, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- WAHEEDEL-ANWAR, M.; ELZAYAT, S.; FOUAD, Y. A. ENT manifestation in COVID-19 patients. **Auris Nasus Larynx**, v. 47, p. 559-564, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.06.003>
- WANG, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 395, p. 1569–1578, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/>
- WARD, H. *et al.* SARS-CoV-2 antibody prevalence in England following the first peak of the pandemic. **Nature communications**, v. 12, p. 905-913, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21237-w>
- WARSAWSKI, J. *et al.* Prevalence of SARS-Cov-2 antibodies and living conditions: the French national random population-based EPICOV cohort. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, p. 41-55, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06973-0>
- WEN, W. *et al.* Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. **Annals of Medicine**, v. 54, p. 516–523, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>
- WEINREICH, D.M. *et al.* REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, p. 2108-2120, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
- WELLS, C. R. *et al.* Projecting the demand for ventilators at the peak of the COVID-19 outbreak in the USA. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, p. 1123–1125, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30315-7

WHO. World Health Organization. **Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)**. 2019. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> Acesso em: 10 abr. 2022.

WHO. World Health Organization. **Gender and COVID-19: Advocacy brief**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/gender-and-covid-19>. Acesso em: 12 abr. 2022.

WHO. World Health Organization. **Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. Revised version April 2022**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines> Acesso em: 24 abr. 2022.

WONG, D.W.S.; LI, Y. Spreading of COVID-19: Density matters. **PLoS ONE**, v. 15, p. 2398- 2414, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0242398.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, p.1239–1242, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648

YANG, Y. *et al.* The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 1024-1034, 2020a. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102434

YANG, Y.; *et al.* Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. **MedRxiv preprint**, 2020b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100061>

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. **Biosensors & Bioelectronics**, v. 172, p.112-122, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>

APÊNDICE A- ROTEIRO DA ENTREVISTA

UF: ___ (código da UF IBGE) Município: ___ (código do município IBGE)

CEP: _____ - _____ Endereço: _____

Setor: _____ Domicílio: _____ Morador: _____ Data: ___/___/___ hora
início: ___:___

1- Número de moradores regulares no domicílio ___

2- Nome do morador selecionado: <NOME>

Número do morador selecionado: ___

3- Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

4- Qual a data de nascimento? ___/___/____

OU, se não souber com certeza

Qual sua idade? ___ anos

5- O entrevistado frequentou escola? (1) sim -> continue (2) não -> pule para 9

6- Qual foi a última série que <NOME> completou na escola?

___ [] série [] ano

grau () fundamental () médio () superior

Se superior, concluiu o curso? () sim () não

7- Como <NOME> se classifica em termos de cor ou raça?

(1) Branca (2) Parda (3) Preta (4) Amarela (5) Indígena

8- Nas últimas duas semanas, isto é, desde <DIA DA SEMANA> da semana retrasada, <NOME> teve ou ainda tem:

a. Febre? (1) Sim (2) Não

b. Dor de garganta? (1) Sim (2) Não

c. Tosse? (1) Sim (2) Não

d. Teve dificuldade de respirar? (1) Sim (2) Não

e. Teve palpitação, coração disparado ou batadeira no coração?

(1) Sim (2) Não

f. Passou a sentir menos o cheiro ou o gosto das coisas?

(1) Sim (2) Não

g. Teve diarreia? (1) Sim (2) Não

h. Teve vômitos? (1) Sim (2) Não

i. Teve Dor abdominal? (1) Sim (2) Não

j. Dor no corpo? (Mialgia) (1) Sim (2) Não

k. Fadiga? (Falta de ânimo) (1) Sim (2) Não

l. Teve algum outro sintoma? (1) Sim (2) Não Qual? _____

9- O entrevistado tem alguma doença?

- | | | |
|----------------------------------|---------|---------|
| a. Hipertensão ou pressão alta? | (1) Sim | (2) Não |
| b. Diabetes ou açúcar no sangue? | (1) Sim | (2) Não |
| c. Asma? | (1) Sim | (2) Não |
| d. Câncer (qualquer tipo)? | (1) Sim | (2) Não |
| e. Doença crônica nos rins? | (1) Sim | (2) Não |
| f. Obesidade? | (1) Sim | (2) Não |

RESULTADO DO TESTE

NÚMERO DO MORADOR SELECIONADO ____

RESULTADO DO TESTE () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

SE POSITIVO, TODOS OS MORADORES PRESENTES DEVEM SER TESTADOS

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

NÚMERO DO MORADOR ____ - RESULTADO: () NEGATIVO () POSITIVO () INCONCLUSIVO

APÊNDICE B- APROVAÇÃO ÉTICA



UNIVERSIDADE VILA VELHA -
ES/UVV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução da prevalência de infecção por COVID-19 no Espírito Santo: estudo de base populacional

Pesquisador: ORLEI AMARAL CARDOSO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31417020.3.0000.5064

Instituição Proponente: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

Patrocinador Principal: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.009.337

Apresentação do Projeto:

). Os coronavírus são vírus presentes em animais, incluindo camelos, gatos e morcegos e, alguns deles, em humanos, e podem causar desde resfriado comum até doenças mais graves tais como Síndrome Respiratória do Oriente Médio (Middle East Respiratory Syndrome MERS-CoV) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome SARS-CoV). O 2019-nCoV é um novo coronavírus que ainda não havia sido identificado em humanos (4). Em relação à doença pelo novo coronavírus 2019 (2019-nCoV), o quadro clínico da Doença Respiratória Aguda pelo 2019-nCoV, não está descrito completamente, como o padrão de letalidade, mortalidade, infectividade e transmissibilidade. Ainda não há vacina ou medicamentos específicos disponíveis e, atualmente, o tratamento é de suporte e inespecífico (5). Atualmente o Espírito Santo tem 2.164 casos confirmados pelo novo Coronavírus (Covid-19) e 77 óbitos. O estado registrou casos de transmissão comunitária da doença, a partir de abril de 2020. (<https://coronavirus.es.gov.br>, em 29/04/2020) A detecção de um novo patógeno respiratório é acompanhada por incertezas, especialmente em relação à habilidade de se disseminar na população humana (transmissibilidade) e de causar

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II **CEP:** 29.102-920
UF: ES **Município:** VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2063 **Fax:** (27)3421-2063 **E-mail:** CEP@uvv.br



Continuação do Parecer: 4.009.337

doença (virulência) (6).Atualmente, a extensão da COVID-19 e sua letalidade ainda não são realmente conhecidas, considerando todo o espectro de acometimento desta infecção (7,9).Conhecer a extensão e seu real impacto na morbimortalidade é essencial para que seja possível prever as demandas do serviço de saúde e para se possa traçar um planejamento adequado. Na ocorrência de um novo vírus, a soroprevalência inicial na população é considerada praticamente zero, dada sua origem recente. Assim, a vigilância da soroconversão auxilia na inferência sobre a extensão da infecção, e, sobre a incidência cumulativa da infecção na população (1).Nesse cenário, torna-se importante a realização de inquéritos de soroprevalência visando a estimar os casos de infecção pela COVID-19 e sua expansão em determinada região sob gestão de serviços de vigilância em saúde para melhor conhecer o perfil da doença nessa região, bem como favorecer a tomada de decisões para o enfrentamento da pandemia.A OMS desenvolveu um protocolo para investigação da extensão da COVID-19 através do estudo de soroprevalência (1) com o intuito de apoiar metodologicamente esta iniciativa que se mostra como a melhor para estimar o perfil de gravidade da mesma bem como a taxa de ataque. Este protocolo de pesquisa segue estas orientações

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Estimar o percentual de residentes no ES infectados com o SARS-CoV-2;
2. Determinar o percentual de infecções assintomáticas ou subclínicas;
3. Analisar a evolução quinzenal da prevalência de infectados no Espírito Santo, num período de 45 dias para estimar a velocidade de disseminação da infecção;

Objetivo Secundário:

1. Estabelecer a extensão de acometimento das diversas regiões do ES

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo envolve riscos inerentes a aplicação de um questionário curto e o exame sorológico, tais como: a) o risco incipiente de constrangimento diante do uso dos dados que será contornado com a não utilização dos nomes dos sujeitos que

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II **CEP:** 29.102-920
UF: ES **Município:** VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2063 **Fax:** (27)3421-2063 **E-mail:** CEP@uvv.br



Continuação do Parecer: 4.009.337

aceitarem participar da pesquisa; b) cansaço vocal e mental, ao responderem o questionário, que será minimizado pelo fato de ser um questionário breve e que o sujeito poderá interromper a resposta em qualquer momento; c) desconforto com a coleta de sangue para realização do teste sorológico rápido, que será prevenido com a utilização de técnica adequada de coleta de sangue capilar, além de ser realizada por profissional habilitado para isso. Além disso, também há o risco do contato com os entrevistadores, que, por serem agentes externos, poderiam veicular contaminação pelo coronavírus. Essa chance será minimizada pela triagem prévia dos entrevistadores com exames sorológicos (teste rápido na semana anterior ao inquérito) e especialmente pela triagem sintomática no dia anterior de todos os pesquisadores para quaisquer sintomas que possam sugerir infecção pelo coronavírus bem como sintomas de outras doenças infecciosas transmissíveis. Entrevistadores que tiverem o resultado do teste rápido positivo terão sua história clínica colhida e só irão a campo caso tenham mais de 14 dias deste o início dos sintomas e estejam há 72 horas assintomáticos. Além disto, todos os entrevistadores receberão e serão capacitados para a utilização de EPIs, utilização de máscaras e demais equipamentos de proteção individual (EPIs) necessários, além de manutenção de distância de pelo menos 2 metros, sempre que possível. Se houver qualquer desconforto, o participante poderá deixar de participar a qualquer momento.

Benefícios:

Os benefícios do projeto para os sujeitos serão diretos e indiretos. Com relação aos benefícios diretos, com base nos resultados do exame, aqueles indivíduos que forem positivos poderão receber o manejo adequado para a doença. Indiretamente, os resultados do estudo irão servir para fornecer dados mais precisos sobre o COVID-19, traçar estratégias para o combate da pandemia e basear ações e programas de prevenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e de interesse coletivo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II **CEP:** 29.102-920
UF: ES **Município:** VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2063 **Fax:** (27)3421-2063 **E-mail:** CEP@uvv.br



Continuação do Parecer: 4.009.337

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

xxxx

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator, concordando com o início da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1548675.pdf	04/05/2020 17:11:09		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	04/05/2020 17:10:24	ORLEI AMARAL CARDOSO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	04_05_2020_COVID_19.docx	04/05/2020 17:07:30	ORLEI AMARAL CARDOSO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Inquerito_epidemiologico_COVID_19_ES.docx	04/05/2020 16:59:46	ORLEI AMARAL CARDOSO	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.jpg	30/04/2020 19:01:33	ORLEI AMARAL CARDOSO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_RESPONSABILIDADE.jpg	30/04/2020 19:00:52	ORLEI AMARAL CARDOSO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	30/04/2020 19:00:14	ORLEI AMARAL CARDOSO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Comissário José Dantas de Melo, 21
Bairro: BOA VISTA II **CEP:** 29.102-920
UF: ES **Município:** VILA VELHA
Telefone: (27)3421-2063 **Fax:** (27)3421-2063 **E-mail:** CEP@uvv.br

APÊNDICE C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Inquérito de Soroprevalência

Título: “Evolução da prevalência de infecção por COVID-19 no Espírito Santo: estudo de base populacional”.

O (A) senhor (a) _____ está sendo consultado (a) a respeito de sua participação (_____) na pesquisa intitulada “Evolução da prevalência de infecção por COVID-19 no Espírito Santo: estudo de base populacional.”

Este é um estudo da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do ES, que tem o objetivo de avaliar se você já tem anticorpos para o COVID-19, ou seja, se você já entrou em contato com este novo coronavírus, e, se seu corpo respondeu a isto produzindo “defesa” em forma de anticorpos. Este termo descreve os riscos e os benefícios deste estudo para que você decida se quer ou não participar.

O estudo envolve um questionário com perguntas sobre sintomas da COVID-19 e sobre sua saúde, e, a coleta de uma gota de sangue para um exame de anticorpos em um teste rápido.

A sua autorização é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o participante será tratado pelos pesquisadores. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. O (a) participante não será identificado (a) em nenhuma publicação.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em uma via, que será fornecida ao senhor (a) e faremos uma foto que será arquivada pelo pesquisador responsável.

Os pesquisadores estão cientes dos princípios enunciados na Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e se comprometem a seguir suas considerações éticas no que se refere à pesquisa com seres humanos.

Quanto aos benefícios diretos que esta pesquisa pode trazer a você, há a realização do teste rápido e você será informado se já entrou em contato com o SARS-CoV-2 e desenvolveu anticorpos, e, como benefícios indiretos as medidas adotadas para controle da situação de circulação do vírus na comunidade que virão com as informações desta pesquisa.

Quanto aos riscos de sua participação na pesquisa, tem-se o risco considerado mínimo relacionado à coleta de uma gota de sangue por punção digital para realização do teste rápido, o risco do contato com a equipe que realiza a coleta de sangue e de dados, pois somos externos a sua família e, neste momento de pandemia, existe o risco de transmissão do coronavírus, que minimizamos por meio do uso de equipamentos de proteção individual e avaliação de todos os entrevistadores (nós) antes que entremos na sua casa, com o teste rápido e avaliação clínica de sintomas. Asseguramos que serão tomados todos os cuidados necessários com os dados que você nos informar, a fim de evitar exposição de informações sigilosas, e conforme boas práticas em pesquisa, os pesquisadores assinaram um termo de confidencialidade, por meio do qual se comprometem a não divulgar dados pessoais por eles acessados. Os dados obtidos na pesquisa serão disponibilizados à Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, porque farão parte de banco de dados relacionados à Secretaria de Vigilância em Saúde, e a divulgação à comunidade científica dar-se-á somente por meio de dados estatísticos agrupados, sem exposição

pessoal dos sujeitos analisados. Além disso, somente os pesquisadores terão acesso ao processamento dos dados obtidos.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ fui informado (a) a respeito dos objetivos deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações.

Declaro que autorizo a utilização dos dados do questionário e o resultado do teste rápido para a pesquisa de anticorpos para avaliação junto à Secretaria de Estado da Saúde e dos pesquisadores deste inquérito. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do participante ou do responsável	Assinatura do participante ou do responsável	Data
--	--	------

Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
--------------------	--------------------------	------

Declaração do Pesquisador: expliquei o objetivo do estudo ao participante. Tenho pleno conhecimento de que ele/ela entendeu o objetivo, os procedimentos, os riscos e os benefícios da participação no estudo.

Nome do Pesquisador	Assinatura e Nome do Pesquisador	Data
---------------------	----------------------------------	------

APÊNDICE D- ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

DENSIDADE POPULACIONAL E PREVALÊNCIA DE COVID-19 NOS MUNICÍPIOS DE MENOR PORTE DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO, BRASIL, 2020

RESUMO

Objetivo: Descrever a relação entre a densidade demográfica e a prevalência da COVID-19 nos municípios de menor porte do estado do Espírito Santo. **Métodos:** Estudo transversal realizado em uma subamostra do inquérito populacional no estado do Espírito Santo, entre os meses de maio e junho de 2020, por meio de duas amostragens em cada município, com intervalo de trinta dias, nos mesmos setores censitários, porém, em residências diferentes. A amostragem se deu mediante a coleta de informações acerca do perfil sociodemográfico e dos aspectos clínicos e, além disso, da realização de testes sorológicos para SARS-CoV-2. Todos os aspectos éticos foram respeitados. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** A prevalência de resultados positivos para COVID-19 em um grupo de municípios, na 1ª etapa, foi de 0,25%, enquanto, na 3ª etapa, foi de 2,26% ($p < 0,05$). Para o grupo de municípios abordados nas 2ª e 4ª etapas, a 2ª etapa apresentou prevalência de 2,11% e a 4ª etapa de 7,36% ($p < 0,05$). A correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência entre as etapas não foi significativa ($p > 0,05$). Entretanto, evidencia-se maior correlação com maior densidade demográfica. **Conclusão:** O estudo revela aumento progressivo de prevalência nos municípios de menor porte no Espírito Santo, o qual tem menor magnitude do que aquele observado nos municípios de maior densidade demográfica.

Palavras-chave: Prevalência; COVID-19; Estudos Transversais.

ABSTRACT

Objective: To describe the relationship between demographic density and the prevalence of COVID-19 in smaller municipalities in the state of Espírito Santo. **Methods:** Cross-sectional study conducted in a subsample of the population survey in the state of Espírito Santo, between May and June 2020, using two samples in each municipality with an interval of thirty days in different residences of the same census tracts. The data included sociodemographic information, clinical profile, and serological tests for SARS-CoV-2. The procedures complied with the ethical standards, and the significance level adopted was 5%. **Results:** The prevalence of positive tests for COVID-19 in a group of municipalities in the 1st stage was 0.25%, while in the 3rd stage, it was 2.26% ($p < 0.05$). The other municipalities' group evaluated in the 2nd plus 4th stages achieved a prevalence of 2.11% (2nd stage) and 7.36% (4th stage) ($p < 0.05$). The correlation between demographic density and prevalence difference between stages was not significant ($p > 0.05$), but there is a higher correlation with higher demographic density. **Conclusion:** The study reveals a progressive increase in prevalence in smaller municipalities in Espírito Santo with less magnitude than those with higher population density.

Keywords: Prevalence; COVID-19; Cross-sectional Studies.

INTRODUÇÃO

O final de 2019 ficou marcado pelo surgimento da COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus SARSCoV-2, originalmente identificado em Wuhan, na China, e que, devido ao seu alto poder de propagação, se dispersou rapidamente pelo mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em 11 de março de 2020, a pandemia de COVID-19.¹⁻²

Na ausência de medidas específicas de enfrentamento à nova infecção, a OMS passou a aconselhar o uso de máscaras, o isolamento social, a realização de testes em massa, a higiene frequente das mãos e a suspensão das atividades não essenciais. A pandemia de COVID-19 afetou os sistemas de saúde, a locomoção das pessoas, a economia e o turismo, fechando as fronteiras entre os países e causando inúmeras perdas humanas.³

Assim, rapidamente, vários estudos começaram a ser realizados para compreender o SARS-CoV-2, suas características, suas formas de transmissão e as possíveis medidas necessárias para conter a pandemia. Nesse contexto, existe interesse em avaliar a relação entre a densidade demográfica e a propagação de tal doença, uma vez que isso poderia propiciar abordagens diferenciadas para os diversos cenários de transmissão.⁴⁻⁶

O Brasil apresenta diferentes densidades demográficas para os diversos municípios e estados, além de diferentes características sociodemográficas entre as regiões e realidades quanto aos serviços de saúde. Entretanto, isso não foi levado em conta quando foram estabelecidas as medidas de contenção da COVID-19. Elas ocorreram a partir de políticas estaduais, de forma geral e ampla, sem considerar as especificidades dos municípios.⁷

No estado do Espírito Santo, observa-se que tais ações foram desenvolvidas pela Secretaria do Estado de Saúde, sendo de mesma natureza para os municípios da região metropolitana e do interior. No entanto, o estado possui municípios de diferentes magnitudes em termos de contingente populacional.⁸

Assim, compreender a relação entre densidade demográfica e a disseminação da COVID-19 poderia proporcionar o estabelecimento de políticas de saúde e de diversos meios de isolamento social de acordo com as diversas realidades demográficas. Neste sentido, o objetivo do presente estudo é descrever a relação entre densidade demográfica e prevalência da COVID-19 nos municípios de menor porte do estado do Espírito Santo.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, a partir de uma subamostra do inquérito populacional realizado pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), em 2020. O inquérito se deu em quatro etapas, ocorrendo a primeira em 10 de maio de 2020, a segunda em 24 de maio de 2020, a terceira em 7 de junho de 2020 e a quarta em 21 de junho de 2020. Os municípios avaliados foram divididos em dois grupos, um deles avaliado nas primeira e terceira etapas e o outro nas segunda e quarta.

A coleta dos dados foi realizada por investigadores cedidos pela Secretaria de Estado da Saúde, previamente treinados e acompanhados durante todo o processo de amostragem. Os

investigadores foram divididos em duplas, devendo obrigatoriamente utilizar equipamento de proteção individual (EPI) de acordo com as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) durante a amostragem. Além disso, todos os investigadores realizaram teste anti-SARS-CoV-2 no dia anterior à amostragem e, em caso de resultado positivo ou se apresentassem sinais e sintomas gripais, eram substituídos.

Os dados foram coletados com auxílio de *tablets* conectados à *internet*. Para acesso aos setores censitários, os investigadores possuíam um mapa e eram guiados por um *waypoint*, operado pelo *Google maps* TM. Assim, após adentrarem os setores, os investigadores incluíam uma casa em cada cinco e um apartamento em cada quatro. Em caso de recusa ou estabelecimento comercial, era incluída a próxima residência. Em cada etapa, foram incluídos os mesmos setores, mas os domicílios participantes foram diferentes.

No domicílio selecionado, os investigadores sorteavam um morador que, após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), era submetido a uma entrevista para obter informações referentes a sexo, faixa etária, escolaridade, raça/cor da pele autorreferida, número de moradores no domicílio, presença de sintomas nos 15 dias anteriores à entrevista e comorbidades autorreferidas.

A seguir, o indivíduo sorteado era submetido a coleta de amostra de sangue, por meio de punção digital, para detecção de anticorpos contra a COVID-19. Foi utilizado o teste rápido imunocromatográfico, da marca Celer, registrado na ANVISA sob o número 80537410048, apresentando sensibilidade de 86,4% e especificidade de 97,6%.⁹

A amostra do estudo incluiu dois municípios de pequeno porte ou um de pequeno porte com um controle em cada uma das oito regiões censitárias do estado do Espírito Santo. Os municípios selecionados possuíam entre 20.000 e 40.000 habitantes, sendo: Venda Nova do Imigrante, Santa Maria de Jetibá, Pedro Canário, Conceição da Barra, Sooretama, São Gabriel da Palha, Baixo Guandu, Barra de São Francisco, Ecoporanga, Castelo, Marataízes, Guaçuí e Iúna. Já os municípios de controle selecionados, possuíam entre 78.000 e 125.000 habitantes, sendo: Guarapari, Aracruz e Viana.

Por meio dos resultados dos testes rápidos, foi calculado o coeficiente de prevalência em cada uma das coletas. Também se procedeu a análise de correlação entre a diferença de prevalência entre as etapas e a densidade demográfica dos municípios selecionados, por meio do teste de *Spearman*. Os dados foram analisados no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 25. O nível de significância adotado foi de 5%.

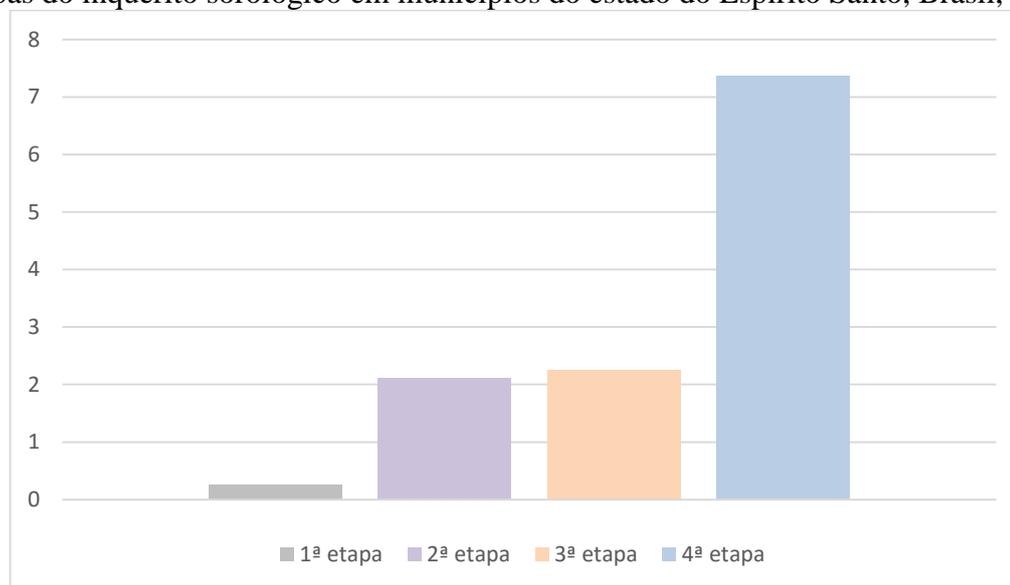
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Vila Velha (CEP-UVV), sob o registro de nº. 31417020.3.0000.5064.

RESULTADOS

A primeira etapa, realizada nos municípios de Aracruz, Barra de São Francisco, Castelo, Guaçuí, Guarapari, Pedro Canário, São Gabriel da Palha e Venda Nova do Imigrante, resultou em amostra de 1.160 testes, com prevalência de 0,25%. A terceira etapa, realizada nos mesmos municípios, resultou em amostra de 1.147 testes e prevalência de 2,26% ($p < 0,05$) (figura 1).

Os municípios de Baixo Guandu, Conceição da Barra, Ecoporanga, Iúna, Marataízes, Santa Maria do Jetibá, Sooretama e Viana compuseram a 2ª etapa, resultando em amostra de 1.040 testes e prevalência de 2,11%. A 4ª etapa, realizada nos mesmos municípios, envolveu amostra de 1.046 testes, com prevalência de 7,36% ($p < 0,05$) (figura 1).

Figura 1: Prevalência de testes positivos para anticorpos contra o SARS-CoV-2 nas quatro etapas do inquérito sorológico em municípios do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.



Fonte: Elaboração própria, 2022.

Foi analisada a correlação entre a diferença de prevalência entre as etapas e a densidade demográfica dos municípios, separadamente para aqueles de alta densidade demográfica (pelo menos 100 habitantes por quilômetro quadrado) e os de baixa densidade demográfica (menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado).

Entre as 1ª e 3ª etapas e as 2ª e 4ª etapas, a correlação não foi estatisticamente significativa para os municípios de menor densidade demográfica ($p > 0,05$). Da mesma forma, a correlação não foi estatisticamente significativa para os municípios de maior densidade demográfica ($p > 0,05$) (tabela 1).

Tabela 1: Correlação entre densidade demográfica e diferença de prevalência entre as etapas de inquérito para COVID-19 em municípios do estado do Espírito Santo, Brasil, 2020.

Grupos	Etapas	Coefficiente de Correlação	p-valor ^a
Baixa densidade ^b	1 ^a e 3 ^a etapas	0,016	0,082
	2 ^a e 4 ^a etapas	0,02	0,074
Alta densidade ^b	1 ^a a 4 ^a etapas	0,4	0,060

^a Teste de *Spearman*

^b Consideraram-se, como de alta densidade, os municípios com 100 ou mais habitantes por quilômetro quadrado e, como de baixa densidade, os municípios com menos de 100 habitantes por quilômetro quadrado.

Prevalência expressa em percentual de positivos.

Fonte: Elaboração própria, 2022.

DISCUSSÃO

Inicialmente, o tamanho da população e, especialmente, a densidade demográfica evidenciavam-se com um papel central para a propagação da COVID-19, pois as primeiras ondas da pandemia atingiram cidades como Nova York e Londres, densamente povoadas. Entretanto, estudos posteriores destacaram outros fatores, como superlotação dos espaços públicos, uso de transporte público e conectividade entre as cidades, possivelmente associados à propagação da doença.^{4,10}

Assim, embora as cidades com maiores densidades demográficas e com uma maior conectividade tenham sido as primeiras a serem atingidas, ao longo do tempo, o vírus SARS-CoV-2 disseminou-se para as cidades do interior, geralmente, com menores densidades.^{15,10} Tal fato é corroborado pelas informações obtidas no presente estudo, no qual observa-se que a soroprevalência aumentou ao longo do tempo, com propagação da infecção para o interior do estado.

Segundo os dados da SESA-ES (2020)¹¹, entre as 1^a e 3^a etapas do inquérito sorológico realizado no estado do Espírito Santo, em 2020, a região metropolitana, composta pelos municípios de Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória, apresentava diferença de soroprevalência de 6,5%, enquanto, nas 2^a e 4^a etapas, a diferença foi de 4,8%. Por outro lado, os municípios do interior do estado, na mesma ocasião, apresentaram diferença de prevalência de 2,5% e 6,6%, respectivamente.¹¹

Ainda, em consonância com o presente estudo, segundo Afshordi, Holder, Bahrami e Lichtblau (2020),¹² nos Estados Unidos, entre março e abril de 2020, a prevalência da COVID-19 disseminou-se das áreas metropolitanas para o interior, ao longo dos meses. Também Pequeno *et al.* (2020)⁷ relataram que, no Brasil, as regiões metropolitanas, entre março e maio de 2020, apresentavam soroprevalência maior em virtude das diversas interações de transporte e

conectividade. Entretanto, posteriormente, a doença foi se propagando para as cidades do interior do país.

Assim, o efeito da densidade populacional sobre a propagação das doenças infecciosas sofre a interferência de diferentes fatores. Por um lado, evidenciam-se regiões densamente povoadas com uma maior interação entre os indivíduos, pois eles utilizam transportes públicos ou frequentam grandes eventos sociais, com grande aglomeração de pessoas, potenciais focos para a rápida propagação de doenças. Por outro lado, estas regiões possuem, na maioria das vezes, um melhor acesso às unidades de saúde, com profissionais qualificados e uma maior implementação de políticas e práticas de distanciamento social.^{5,13}

Concomitantemente, os estudos demonstram que ações estabelecidas para impedir a propagação do vírus, como o distanciamento social, também exercem influência sobre a disseminação rápida ou não da doença.⁵⁻⁶ Destaca-se, neste sentido, a Suécia, que, embora apresente uma baixa densidade populacional quando comparada com outros países da Europa e do mundo, apresentou elevadas taxas de prevalência para a COVID-19 durante o primeiro pico da doença, entre fevereiro e agosto de 2020. Entre as causas, os estudos indicam que as políticas de distanciamento social ou as estratégias de mitigação da doença não foram fortemente exercidas ou difundidas na população.^{6,15}

Segundo estudo de Florida e Mellander (2022),⁶ em março de 2020, na Suécia, a maior prevalência foi registrada em municípios com maiores densidades demográficas. Já em julho de 2020, a taxa apresentava-se maior nos municípios com menores densidades. Além disso, constatou-se que os municípios localizados próximos às regiões com altas taxas de infecção, em um período de duas semanas, experimentaram também taxas mais altas.

Neste contexto, um fator tão importante quanto a densidade é a conectividade, pois as cidades que se encontram interconectadas pelas diversas relações econômicas, sociais e de deslocamento, mesmo com outros países, contribuíram para a disseminação do vírus SARS-CoV-2.^{4,14}

Portanto, a propagação da COVID-19 apresenta-se associada à densidade demográfica, mas envolve outros aspectos importantes, como grau de conectividade, aglomeração de pessoas e adoção de políticas públicas eficazes para contenção da doença, como o distanciamento social.

16

Segundo estudo realizado por Afshordi, Holder, Bahrami e Lichtblau (2020)¹², a densidade demográfica tem correlação positiva com a prevalência da doença. Assim, embora no presente estudo a correlação não tenha sido significativa, destaca-se que seu coeficiente aumenta com o aumento da densidade demográfica. Essa constatação é uma evidencia de que

a diferenciação de regiões de menor e maior densidade demográfica pode direcionar as medidas de mitigação da doença, possibilitando o planejamento e o estabelecimento de políticas públicas eficazes para conter a disseminação da COVID-19 e de outros vírus e variantes que possam surgir.

Como limitações do estudo, destaca-se que a correlação foi realizada em um baixo número de municípios, devido a dificuldades logísticas do presente inquérito. Assim, sugere-se que a ausência de significância dos resultados se deva à baixa frequência de observações do estudo. Além disso, embora já existisse propagação da doença no interior do estado, a precocidade de implementação do inquérito representou limitação, uma vez que, por ocasião de sua primeira etapa, as frequências ainda eram demasiadamente baixas. Adicionalmente, a sensibilidade do teste, inferior a 90%, pode ter permitido resultados falsos negativos.

CONCLUSÃO

O estudo indica o aumento progressivo da prevalência de infecções por SARS-CoV-2 nos municípios analisados, com maior evidência de correlação com a densidade demográfica para aqueles com níveis mais altos de densidade. Além disso, observa-se que a disseminação da COVID-19 se deu das áreas metropolitanas para o interior, demonstrando que fatores como conectividade e densidade demográfica apresentam-se interconectados no âmbito da propagação do SARS-CoV-2. Assim, compreender como se apresentam tais relações pode determinar a adoção precoce de medidas de contenção de propagação, principalmente nas cidades do interior, evitando-se, assim, maior mortalidade, sobrecarga do sistema de saúde, problemas na economia e gastos públicos desnecessários.

REFERÊNCIAS

1. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020; 91:264-266. DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-574. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
3. Almalki, A; Gokaraju, B; Acquaah, Y; Turlapaty, A. Regression analysis for COVID-19 infections and deaths based on food access and health issues. *Healthcare.* 2022; 10(2):324. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10020324>
4. Hamidi, S.; Sabouri, S.; Ewing, R. Does density aggravate the COVID-19 pandemic? *Journal of the American Planning Association.* 2020; 4:495-509. DOI: 10.1080/01944363.2020.1777891

5. Moosa IA, Khatatbeh IN. The density paradox: Are densely-populated regions more vulnerable to Covid-19? *Int J Health Plann Manage.* 2021;36(5):1575-1588. DOI:10.1002/hpm.3189
6. Florida, R., Mellander, C. The geography of COVID-19 in Sweden. *Ann Reg Sci.* 2022; 68:125–150. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00168-021-01071-0>
7. Pequeno P, Mendel B, Rosa C, et al. Air transportation, population density and temperature predict the spread of COVID-19 in Brazil. *Peer J.* 2020; 8:e9322. DOI:10.7717/peerj.9322
8. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Regiões geográficas do Espírito Santo. [2022]. [citado 2022 maio 05]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/es>.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19. [2020]. [citado 2022 maio 05]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>.
10. Jo Y, Hong A, Sung H. Density or connectivity: What are the main causes of the spatial proliferation of COVID-19 in Korea? *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(10):5084. DOI:10.3390/ijerph18105084
11. Governo do Estado (Espírito Santo). Secretaria de Estado da Saúde e Centro de Operações de Emergências COVID-19. Novo coronavírus (COVID-19) informe epidemiológico - semana 24 Atualização: 13 de junho de 2020. [2020]. [citado 2022 maio 05]. Disponível em: https://coronavirus.es.gov.br/Media/Coronavirus/Boletins/INFORME_EPIDEMIOLOGICO_07_SEMANA_24-1.pdf
12. Afshordi, N; Holder, B; Bahrami, M; Lichtblau, D. Diverse local epidemics reveal the distinct effects of population density, demographics, climate, depletion of susceptibles, and intervention in the first wave of COVID-19 in the United States. *medRxiv preprint.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20143636>
13. Baser, O. Population density index and its use for distribution of Covid-19: A case study using Turkish data. *Health Policy.* 2021; 125(2): 148-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.10.003>
14. Teller, J. Urban density and COVID-19: Towards an adaptive approach. *Build Cities.* 2021; 2:150–165. DOI: 10.5334/bc.89.
15. Brusselaers, N., et al. Evaluation of science advice during the COVID-19 pandemic in Sweden. *Humanit Soc Sci Commun* 2022; 9:91-109. DOI: <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01097-5>
16. Pascoal R, Rocha H. Population density impact on COVID-19 mortality rate: A multifractal analysis using French data. *Physica A* 2022; 593:126979. DOI: 10.1016/j.physa.2022.126979