



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO BIOMEDICINA

ANA CLAUDIA MENDES JAQUES

**Análise Dos Padrões De Dispersão Da Variante Ômicron Do Sars-Cov-2 No
Estado Da Bahia, Brasil**

SALVADOR – BA

2024

ANA CLAUDIA MENDES JAQUES

**Análise Dos Padrões De Dispersão Da Variante Ômicron Do Sars-Cov-2 No
Estado Da Bahia, Brasil**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Rego

SALVADOR – BA

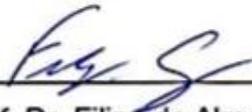
2024

ANA CLAUDIA MENDES JAQUES

**Análise dos Padrões de Dispersão da variante ômicron do Sars-coV-2 no
Estado da Bahia, Brasil**

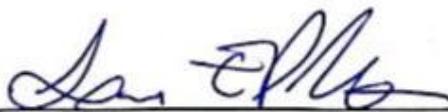
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador, 9 de novembro de 2024.



Prof. Dr. Filipe de Almeida Rego

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Dr. Laise Eduarda Paixão de Moraes

Instituto Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/BA



Prof. Dr. Thessika Hialla Almeida Araújo

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

À toda minha família por todo o suporte, incentivo e compreensão ao longo da minha vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Filipe Rego pela inspiração, confiança depositada e pela oportunidade oferecida a mim.

Aos meus colegas de faculdade, Samuel e Gabriel que me deram apoio durante o desenvolvimento do estudo.

Ao grupo PET Biomedicina que me ajudaram ao longo da graduação do meu desenvolvimento como acadêmica.

Aos meus queridos amigos pelo incentivo e momentos de descontração, que me ajudaram a ser uma pessoa mais leve.

RESUMO

Desde a identificação do SARS-CoV-2 em 2019, o vírus evoluiu significativamente, com a variante Ômicron emergindo rapidamente após sua descoberta em novembro de 2021, demonstrando uma capacidade notável de transmissão e evasão imunológica, resultando em um aumento significativo de casos em várias regiões do mundo, incluindo na Bahia. Tendo isso em vista, o presente estudo investigou os padrões de dispersão da variante Ômicron do SARS-CoV-2 no estado da Bahia, Brasil. Para cumprir o objetivo proposto, foram utilizadas ferramentas de inferência filogenética para mapear a disseminação da variante nas mesorregiões baianas, analisando as características demográficas dos pacientes infectados e o impacto da metropolização na propagação do vírus. Os resultados indicam que a Região Metropolitana de Salvador (RMS) apresenta a maior quantidade de sequências, sugerindo múltiplas introduções da variante ao longo do tempo e conexões entre mesorregiões. A alta densidade populacional na RMS é um fator facilitador para a propagação do vírus. Os achados deste estudo são relevantes para a formulação de políticas de saúde pública e vigilância epidemiológica, ressaltando a importância da integração de dados genômicos e demográficos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Omicron, Filogenia e Filodinâmica.

ABSTRACT

Since the identification of SARS-CoV-2 in 2019, the virus has evolved significantly, with the Omicron variant emerging rapidly after its discovery in November 2021. This variant demonstrates a remarkable capacity for transmission and immune evasion, resulting in a significant increase in cases across various regions of the world, including Bahia. In light of this, the present study investigated the dispersion patterns of the Omicron variant of SARS-CoV-2 in the state of Bahia, Brazil. To achieve the proposed objective, phylogenetic inference tools were utilized to map the spread of the variant across Bahia's mesoregions, analyzing the demographic characteristics of infected patients and the impact of urbanization on virus propagation. The results indicate that the Metropolitan Region of Salvador (RMS) has the highest number of sequences, suggesting multiple introductions of the variant over time and connections between mesoregions. The high population density in RMS facilitates the spread of the virus. The findings of this study are relevant for formulating public health policies and epidemiological surveillance, highlighting the importance of integrating genomic and demographic data.

Keywords: SARS-CoV-2, Omicron, Phylogeny, and Phylodynamics.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 12 |
| 2.1 Coleta e Organização Do Dataset..... | 12 |
| 2.2 Alinhamento das sequências | 12 |
| 2.3 Verificação do Filogenético e Inferência Filogenética..... | 12 |
| 2.4 Verificação Do Sinal Temporal e Datação | 13 |
| 3. RESULTADOS | 14 |
| 3.1 Dados Epidemiológicos..... | 14 |
| 3.2 Inferência Filogenética..... | 16 |
| 3.3 Dispersão Da Omicron Entre As Mesorregiões..... | 19 |
| 4. DISCUSSÃO | 21 |
| 5. CONCLUSÃO | 24 |
| 6 REFERÊNCIAS | 25 |

1. INTRODUÇÃO

O *SARS-CoV-2*, o vírus responsável pela COVID-19, foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, China. Assim, uma nova espécie de vírus de RNA da família Coronaviridae, designada como coronavírus 'WH-Human 1', demonstrou uma capacidade notável de transmissão, replicação e mutação no genoma do vírus [1]. Essas mutações permitiram ao vírus se adaptar rapidamente ao ambiente humano, facilitando a disseminação e permitindo o surgimento de novas variantes [1]. A pandemia causada pelo *SARS-CoV-2* resultou, até o momento em pelo menos 777 milhões de casos confirmados e 7,1 milhões de mortes, segundo dados da OMS até outubro de 2024 [2].

Desde o início da pandemia, várias variantes de preocupação (VOCs) surgiram, incluindo as variantes Alfa, Beta, Gama e Omicron. A variante Alpha (B.1.1.7), detectada pela primeira vez na Inglaterra, foi uma das primeiras a se espalhar globalmente e causou um aumento significativo nos casos e hospitalizações [3]. A variante Beta (B.1.351), identificada na África do Sul, também contribuiu para novas ondas de infecção devido à sua maior capacidade de evasão imunológica [3]. A variante Gama (P.1), originada no Brasil, foi responsável por uma onda significativa de infecções no início de 2021 [3,4]. A primeira descrição da variante da linhagem Ômicron foi relatada no sul da África em novembro de 2021 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) – a quinta VOC do *SARS-CoV-2* [4].

Desde a identificação da VOC Ômicron no final de 2021, a variante passou por uma evolução contínua por meio de mutações, tendo vantagens por meio de várias modificações biológicas moleculares, como, capacidade de escape imunológico, infectividade celular e potencial de transmissão entre espécies [4,5]. Essa variante torna-se excepcional por transportar mais de 30 mutações na glicoproteína Spike quando comparada com a cepa selvagem original e foi identificada em 87 países [5].

A emergência da variante Ômicron do coronavírus suscita diversas hipóteses sobre sua origem e evolução. A teoria mais amplamente aceita sugere que a Ômicron pode ter surgido em um indivíduo imunocomprometido, onde a replicação viral prolongada possibilitou o acúmulo de mutações ao longo do

tempo [6]. Alternativamente, há a possibilidade de que essas mutações tenham se desenvolvido em um hospedeiro não humano, como camundongos, antes de o vírus infectar humanos [6]. Além disso, a hipótese de que a Ômicron tenha evoluído em regiões com vigilância genômica limitada também é considerada, permitindo que sua disseminação passasse despercebida por um período significativo [6].

O primeiro caso de Ômicron detectado no Brasil ocorreu em 30 de novembro de 2021 no estado de São Paulo, mas novos casos surgiram em outros estados rapidamente [6,7]. Em janeiro de 2022, com a disseminação da Ômicron, o Brasil registrou um aumento de 58 vezes nos casos de Covid19, passando de 22.283 para 1.305.447 e um crescimento de cinco vezes nas mortes, de 670 para 3.723. [7]. A região Sudeste do Brasil, teve um papel crucial na importação de novas linhagens e na disseminação. O estado de São Paulo foi responsável por cerca de 60% dos eventos de importação de BA.1 e 50% de BA.2, com o estado do Rio de Janeiro respondendo por cerca de ~10% adicionais das importações em ambas as linhagens. São Paulo também tem as maiores taxas estimadas de dispersão para outros estados [5,6]. Das variantes iniciais BA.1 e BA.2 às sublinhagens como BA.2.75 e BA.4/5, além da cepa viral internamente recombinada XBB dentro do Omicron, a linhagem Omicron manifestou uma trajetória evolutiva clara, mas não elucidada [8,9].

A epidemiologia genômica tem desempenhado um papel importante no combate às epidemias de doenças infecciosas, como a COVID-19, ao combinar dados genômicos dos patógenos com metadados, permitindo rastrear a dispersão das doenças ao longo do tempo e entre diferentes áreas geográficas [9]. Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar a dinâmica de transmissão da variante Ômicron nas mesorregiões baianas, com o intuito de mapear a disseminação do vírus e suas características demográficas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Coleta e Organização Do Dataset

As sequências foram obtidas do GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) [10]. Na extração dos dados, selecionou-se a variante VOC Omicron GRA (B.1.1.529.) no Estado da Bahia, nos filtros, selecionou-se genomas completo com exclusão de amostras de baixa cobertura e apenas com o status do paciente. Foram extraídos, também, arquivos de metadados acerca do status do paciente e tecnologia de sequenciamento. Esses dados foram então combinados em uma planilha Excel para obtenção de informações sociodemográficas e de tecnologias de sequenciamento.

2.2 Alinhamento das sequências

O alinhamento das sequências foi feito através do ViralMSA (Multiple Sequence Alignment) 1.1.44 [11,12]. Foi utilizado o Aliview v.1.28 para visualizar e realizar a edição manual do alinhamento [13].

2.3 Verificação do Filogenético e Inferência Filogenética

Inicialmente, a verificação do sinal filogenético foi realizada no IQTREE 2.0.7 [14] utilizando a abordagem de mapeamento de probabilidade (-lmap).

Em seguida, foi inferida uma árvore de máxima verossimilhança (ML) no IQTREE, empregando o modelo geral reversível no tempo de substituição de nucleotídeos com frequência de bases (+F), uma proporção de sítios invariáveis (+I) e distribuição gama com quatro categorias (+G4), conforme selecionado pelo ModelFinder [15]. Foi utilizado o teste de razão de verossimilhança aproximada (aLRT) com a opção UFBoot para avaliar a robustez da árvore. A árvore foi visualizada no FigTree v1.4.4.

2.4 Verificação Do Sinal Temporal e Datação

Para investigar o sinal temporal das árvores ML, regredimos as distâncias genéticas da raiz à ponta em relação às datas de coleta de amostras usando a ferramenta TempEst v. 1.5.3 [16], considerando o coeficiente de correlação $> 0,2$ para aceitar a estrutura temporal [17]. Removemos outliers que podem violar a suposição do relógio molecular.

Em seguida, O TreeTime v. 0.11.4 [18] foi usado para transformar essa topologia da árvore ML em uma árvore datada usando uma taxa média constante de 6.37×10^{-4} substituições de nucleotídeos. Utilizando a topologia da árvore anotada, foi estimado no Treetime migration, o número de eventos de transição, importações e exportações entre as mesorregiões da Bahia (Centro, RMS, Sul, Nordeste, VSFA e Oeste). Por fim, a elaboração dos mapas e figuras foi realizada utilizando o software R, versão 4.4.1 [19], com os pacotes ggmap [20], ggplot2 [21] e circlize [22].

3. RESULTADOS

3.1 Dados Epidemiológicos

A **Tabela 1** refere-se a características epidemiológicas dos pacientes acometidos pela variante Ômicron. Pode-se observar que no total de 921 sequências de *Sars-Cov-2* a predominância do sexo feminino e em adultos maiores de 40 anos.

Tabela 1. Características epidemiológicas

| 921 sequências de <i>Sars-Cov-2</i> | | |
|-------------------------------------|---------|----------------|
| Características | Valores | Frequência (%) |
| Sexo | | |
| Masculino | 339 | 36.80% |
| Feminino | 582 | 63.20% |
| Faixa Etária | | |
| 0-12 | 67 | 7.27% |
| 13-19 | 23 | 2.50% |
| 20-39 | 222 | 24.10% |
| 40-59 | 328 | 35.61% |
| 60+ | 279 | 30.30% |

No **Gráfico 1** observa-se que o Ion Torrent foi o método de sequenciamento mais utilizado, em seguida, o Illumina e MinION, com 518,340 e 63 sequências, respectivamente.

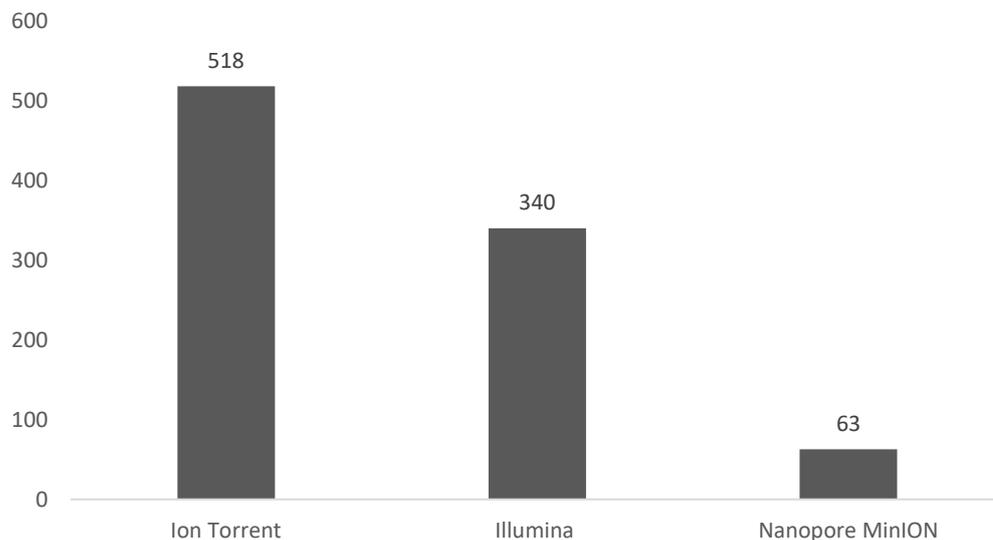


Gráfico 1. Metodologias de sequenciamento utilizadas

Na **Figura 1** pode se observar que na Região Metropolitana de Salvador (RMS) é a mesorregião com a maior quantidade de sequências na Bahia. Em seguida, Barreiras, localizada na mesorregião Oeste, tem os maiores números de sequências

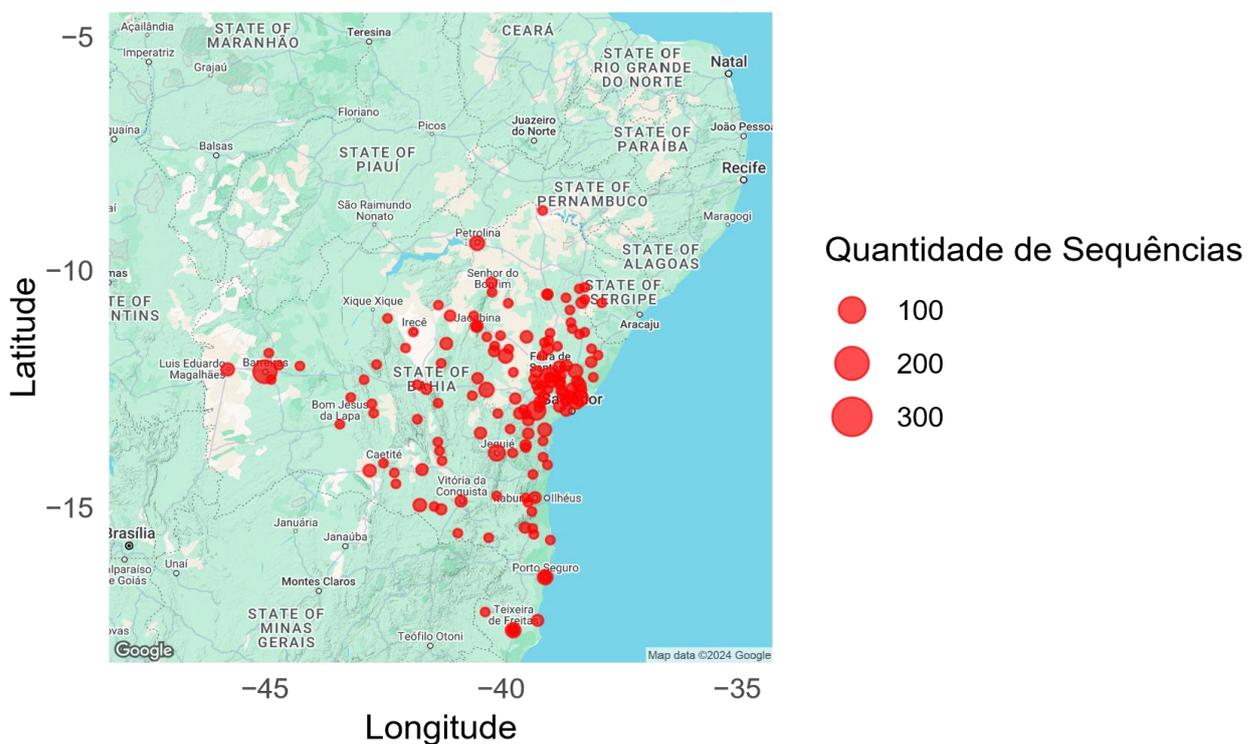


Figura 1. Mapa das sequências por município feito no ggmap

3.2 Inferência Filogenética

Na **Figura 2** trata se da saída do IQ-TREE, que é o sinal filogenético das sequências. Sinalizando que as sequências analisadas têm a capacidade de construir uma história filogenética coerente. No gráfico triangular superior, a distribuição abrangente das sequências a indica diversas relações filogenéticas entre as amostras. Cada ponto no gráfico representa uma determinada sequência do Dataset. Os gráficos inferiores fornecem distribuições de referência com valores percentuais em cada vértice, permitindo-nos comparar as distribuições esperadas com os nossos dados observados.

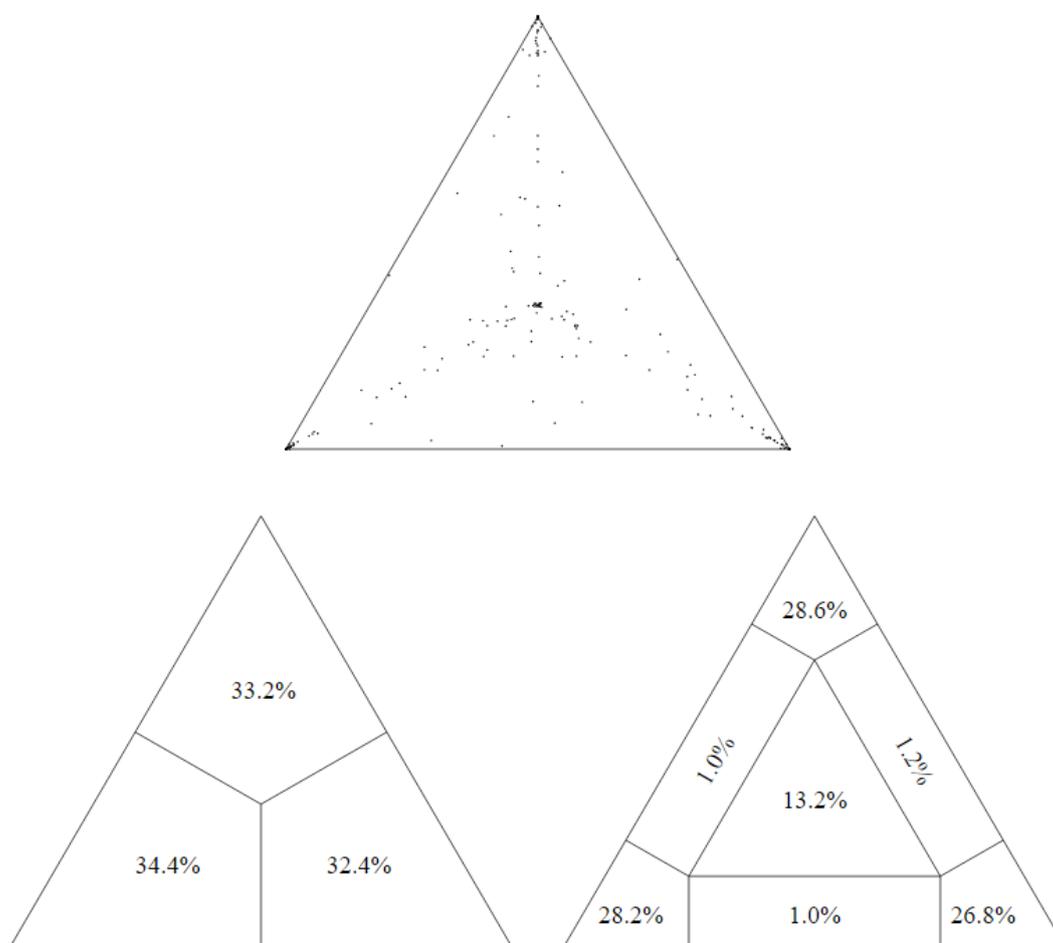


Figura 2. Sinal Filogenético gerado pelo IQTREE.

Na **Figura 3**, a regressão linear das distâncias genéticas da raiz às pontas em relação às datas de amostragem indicou que as sequências evoluíram de maneira relativamente semelhante a um relógio. No gráfico, o eixo x representa o tempo, variando de 2020 a 2025, enquanto o eixo y representa a distância genética, com valores de 0 a 0,0035. Cada ponto no gráfico representa uma sequência amostrada, mostrando sua divergência genética em relação à data de amostragem.

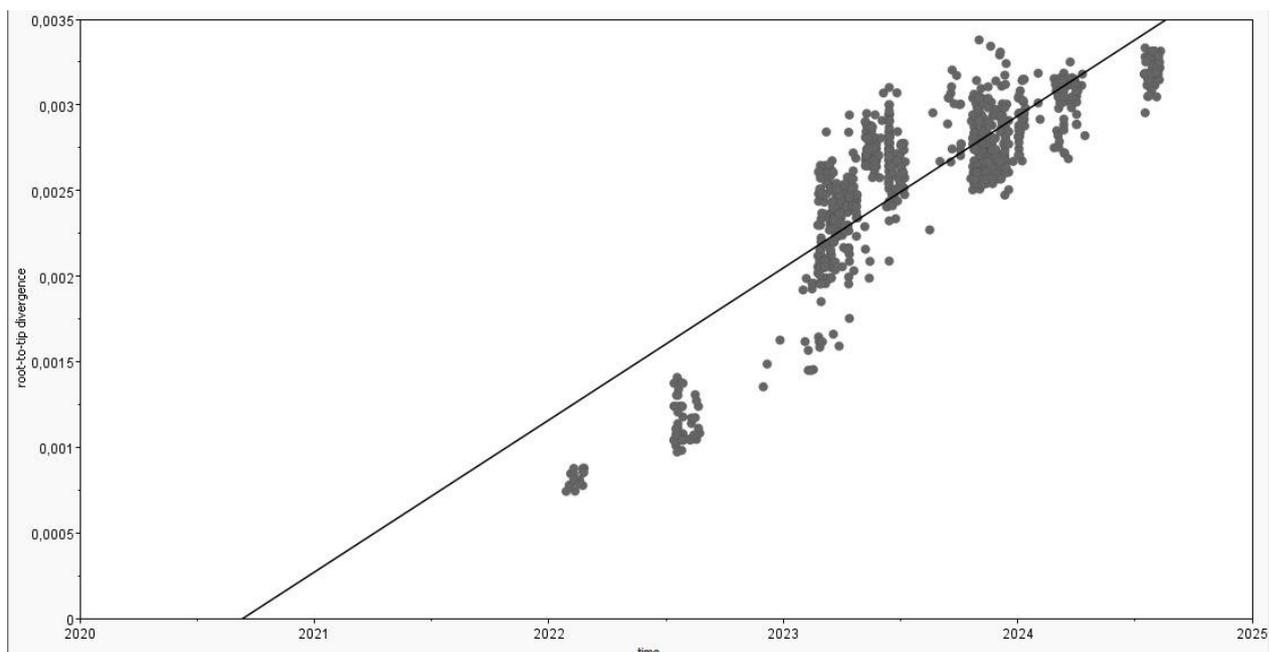


Figura 3. Gráfico do método de regressão da raiz à ponta.

Na **Figura 4**, uma árvore filogenética de máxima verossimilhança ($n = 917$) datada pelo TreeTime. A legenda está de acordo com as mesorregiões da Bahia, na qual cada círculo representa uma mesorregião: Centro (Vermelho), Nordeste (Amarelo), Oeste (Verde), Região Metropolitana de Salvador - RMS (Azul ciano), Sul (Azul), Vale São Franciscano (Roxo). A variante Ômicron se disseminou em diferentes mesorregiões da Bahia. As sequências da Região Metropolitana de Salvador e Centro estão presentes em vários ramos, indicando múltiplas introduções. As mesorregiões Nordeste, Oeste, Sul e Vale São-Franciscano estão agrupadas em um clado específico, indicando uma evolução local.

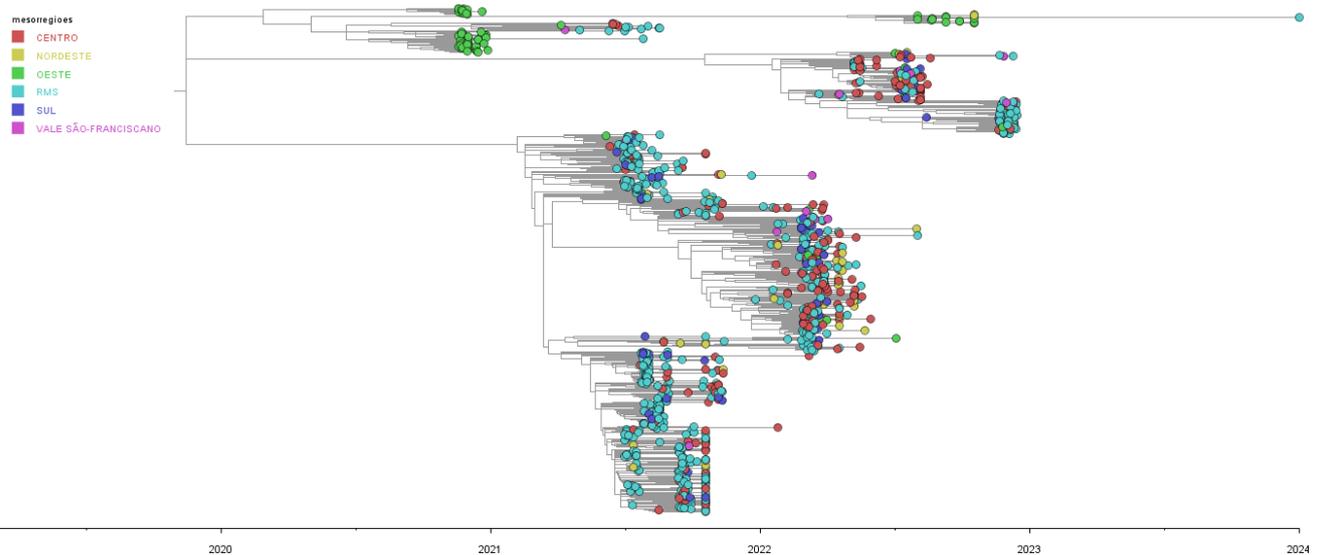


Figura 4. Árvore de Verossimilhança datada pelo Treetime com 917 sequencias da VOC Ômicron do Estado da Bahia.

Na **Figura 5** pode se observar que as linhagens destacadas nas cores de espectro vermelho foram predominantes em 2021. Em meados de 2022, outras linguagens emergiram e se tornaram dominante, representada pelas cores de espectro amarelo e verde. No final de 2022 e início de 2023, as linhagens do espectro azul começaram a aparecer com maior frequência.

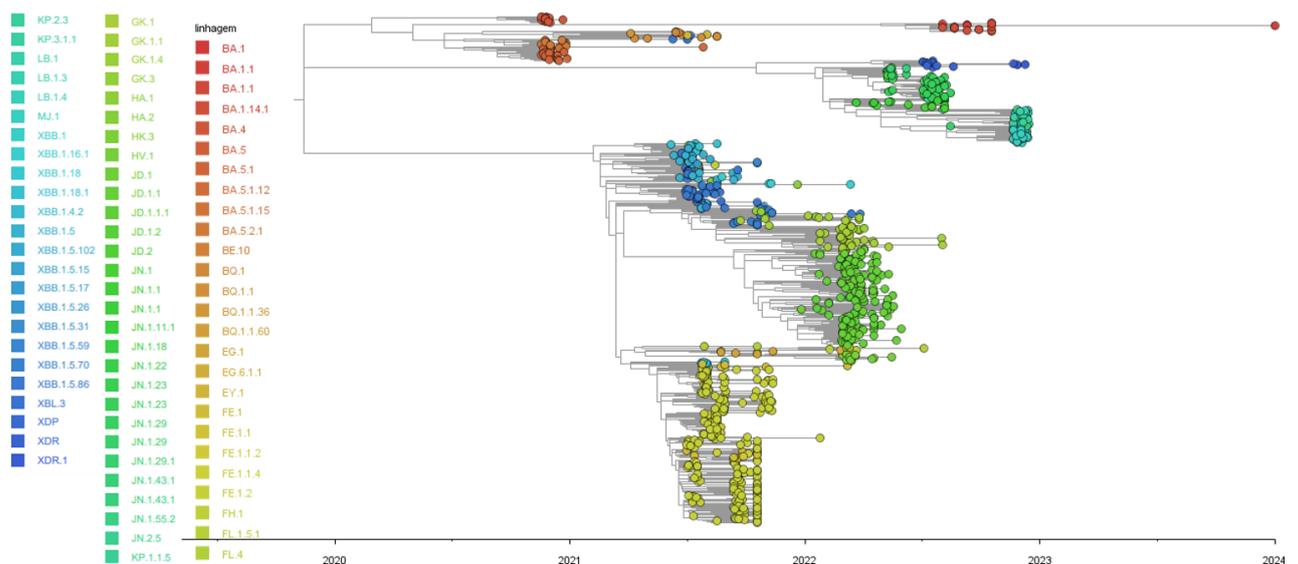


Figura 5. Árvore de máxima verossimilhança resolvida no tempo contendo 917 seqüências de genoma de no Estado da Bahia.

3.3 Dispersão Da Omicron Entre As Mesorregiões.

A **Figura 6** ilustra a dinâmica de exportação e importação de sequências da variante Ômicron entre as mesorregiões da Bahia: Centro, RMS (Região Metropolitana de Salvador), Sul, Nordeste, VSFA (Vale do São Francisco e Itaparica) e Oeste. As cordas internas indicam o fluxo de sequências entre as mesorregiões. A espessura de cada corda é proporcional ao volume de sequências trocadas. Além disso, os números de exportações e importações estão demarcados ao redor do círculo, proporcionando uma visualização clara e quantitativa das interações. Mesorregiões como a Região Metropolitana de Salvador e Centro desempenham um papel central na exportação da Ômicron na Bahia. O padrão de disseminação indica que a RMS exporta para todas as mesorregiões do Estado, principalmente para o Centro, que também exporta para os outros municípios. Outros padrões de dispersão são identificados, como o Sul, VSFA e Oeste exportando para a RMS.

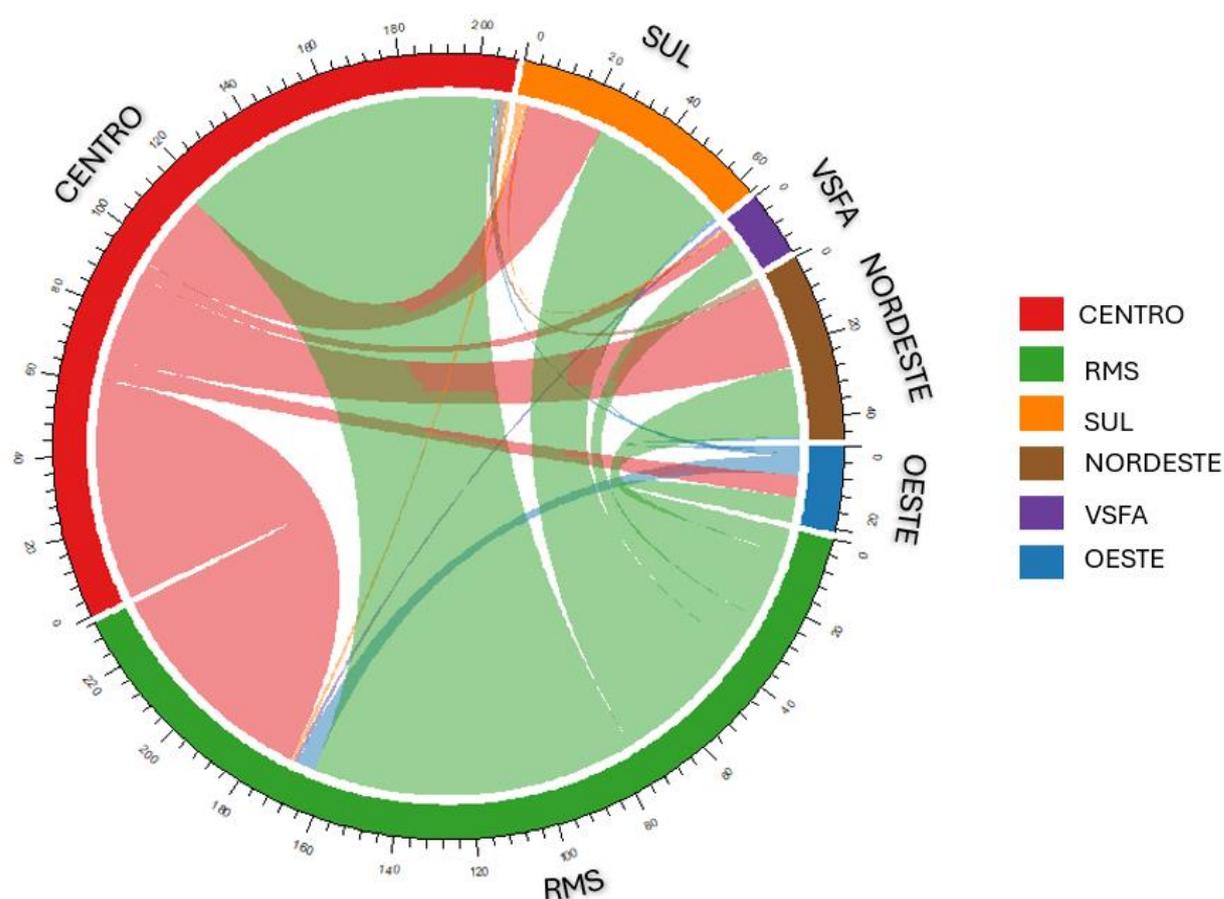


Figura 6. Diagrama de Cordas das Exportações e Importações de Sequências da Variante Ômicron nas Mesorregiões da Bahia.

4. DISCUSSÃO

Em fevereiro de 2022 o Brasil teve o maior número de casos de COVID-19, chegando a mais de 298.000 casos notificados em um dia. Uma das possíveis causas é a introdução da variante Ômicron no final de 2021 [23,24].

A partir dos dados genômicos da Ômicron pode se fazer uma suposição acerca da história evolutiva da variante, ao fornecer informações sobre a evolução e dispersão do vírus na Bahia, revelando padrões de disseminação e distribuição geográfica. A introdução e a disseminação da variante ocorreram em múltiplos momentos ao longo do tempo [23]. Isso é consistente com a natureza altamente transmissível da variante Ômicron, que prevaleceu a partir do final de 2021 e foi classificada em cinco linhagens principais, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, sendo associada a maior transmissibilidade comparada a outras variantes [23]. Os dados deste estudo corroboram com a literatura existente, indicando que as linhagens BA.1, BA.4 e BA.5 (Figura 5) circularam predominantemente nesse período [23].

A mesorregião da RMS atuou como uma das principais fontes de importação da variante Ômicron em 2022, recebendo sequências do estado de São Paulo, especificamente da região noroeste do estado, que abrange 102 cidades, incluindo o município de São João de Reunião de Pires [25]. A alta densidade populacional e a conurbação funcional entre os municípios da RMS possivelmente facilitaram a disseminação do vírus, resultando em múltiplos eventos de introdução e exportação de linhagens virais para outras mesorregiões da Bahia.

Nossos achados sugerem que a Região Metropolitana de Salvador (RMS) e a mesorregião Centro atuaram como fonte principal da disseminação na Bahia, caracterizada por múltiplos eventos de introdução do vírus em várias mesorregiões, sendo os maiores exportadores de sequências (Figura 6). A RMS e o Centro não apenas exportam um volume significativo de sequências, mas também estão interligados em um fluxo constante de linhagens. Além disso, diferentes linhagens emergiram e se destacaram predominantemente, com a RMS e o Centro frequentemente liderando essas mudanças (Figura 4 e 5), o que sugere uma evolução contínua e dinâmica do vírus nessas áreas.

O estudo sobre a disseminação da variante Ômicron em Minas Gerais apresenta semelhanças significativas com a análise da dinâmica de transmissão nas mesorregiões baianas, conforme identificado por P. Luize et al. (2024). De maneira similar, o Estado de São Paulo desempenhou um papel crucial na importação da linhagem BA.1, responsável por aproximadamente 70% das introduções, resultando em um aumento modesto no número de casos confirmados e óbitos [27]. A análise de 430 amostras de SARS-CoV-2 coletadas entre novembro de 2021 e junho de 2022 revelou uma significativa diversidade de sublinhagens da Ômicron [27]. Portanto, ambos os estudos evidenciam que a variante Ômicron circulou amplamente em ambos os estados durante o mesmo período, sublinhando a importância da vigilância epidemiológica para monitorar a evolução e a diversidade genética do vírus.

Observa-se que os cenários de metropolização desempenham um papel significativo na propagação do vírus, dessa forma, a conurbação funcional entre municípios, associada a uma maior densidade demográfica, tem maior peso para explicar o processo de dispersão da variante [26]. Esse fenômeno é evidente na região metropolitana de Salvador, onde a alta densidade populacional e a intensa interação entre municípios facilitam a transmissão do vírus.

No início de 2024, as amostras sequenciadas no estado da Bahia foram exclusivamente da variante Ômicron e as linhagens recombinantes [28]. A linhagem JN.1 destacou-se, representando quase 67% dos genomas sequenciados, incluindo 11 amostras de óbitos de novembro e dezembro de 2023 [28]. Essa linhagem tem se mantido predominante em vários municípios da Bahia, despertando preocupação entre as autoridades de saúde devido à sua alta transmissibilidade. Portanto, é essencial um monitoramento contínuo dessa variante e as linhagens.

Essas descobertas destacam a importância de considerar fatores regionais e demográficos na análise da evolução e dispersão do vírus. A integração de dados filogenéticos com informações geográficas e demográficas permite uma compreensão mais abrangente da dinâmica de transmissão do vírus, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de controle mais eficazes e direcionadas.

É fundamental reconhecer as limitações do presente estudo, especialmente a dependência de dados de sequenciamento que podem não refletir de forma

abrangente a diversidade genética da variante Ômicron em todos os municípios da Bahia. Fatores como a disponibilidade de amostras e a variabilidade nas taxas de transmissão do vírus podem influenciar a análise.

A adoção de uma abordagem bayesiana pode aumentar a robustez do trabalho, permitindo estimativas mais precisas das incertezas associadas às inferências filogenéticas e à dispersão viral. Para futuras pesquisas, é crucial expandir a coleta de dados e integrar informações provenientes de diversas fontes, como dados clínicos e demográficos, para uma análise mais abrangente da dinâmica de dispersão do vírus.

5. CONCLUSÃO

As informações obtidas neste estudo sobre a análise dos padrões de dispersão da variante Ômicron na Bahia podem ser fundamentais para direcionar políticas públicas e intervenções em saúde pública em todo o estado. A compreensão das dinâmicas de circulação viral e da variante irá permitir que as autoridades de saúde adotem medidas mais eficazes e específicas para o controle da pandemia. Além disso, a coleta de dados por meio de sequenciamento genômico e plataformas digitais é essencial para a vigilância epidemiológica, proporcionando uma abordagem mais ágil e eficiente no monitoramento da disseminação do da Ômicron. Essa integração de dados genômicos com informações epidemiológicas é crucial para fortalecer a resposta à saúde pública, especialmente em regiões vulneráveis como, por exemplo, alguns interiores da Bahia.

6 REFERÊNCIAS

1. F. Wu et al., “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China,” *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 265–269, Feb. 2020, doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
2. Organização Mundial da Saúde. Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19). Disponível online: <https://covid19.who.int> (acessado em 09 de outubro de 2024)
3. E. C. Moura, J. Cortez-Escalante, F. V. Cavalcante, I. C. de H. C. Barreto, M. N. Sanchez, and L. M. P. Santos, “Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022,” *Revista de Saúde Pública*, vol. 56, p. 105, Dec. 2022, Available: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/798jKxCNGhB85QBJXdK6h9z/?lang=pt>
4. R. Viana et al., “Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa,” *Nature*, vol. 603, no. 7902, pp. 679–686, Jan. 2022, doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y>.
5. E. S. Rodrigues et al., “Epidemiology of the SARS-CoV-2 Omicron Variant Emergence in the Southeast Brazilian Population,” *Microorganisms*, vol. 12, no. 3, p. 449, Feb. 2024, doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030449>.
6. A. P. Lamarca et al., “The Omicron Lineages BA.1 and BA.2 (Betacoronavirus SARS-CoV-2) Have Repeatedly Entered Brazil through a Single Dispersal Hub,” *Viruses*, vol. 15, no. 4, p. 888, Apr. 2023, doi: <https://doi.org/10.3390/v15040888>.
7. “Seis fatos sobre a ômicron, a variante mais transmissível da Covid-19,” butantan.gov.br, Jul. 02, 2022. <https://butantan.gov.br/noticias/seis-fatos-sobre-a-omicron-a-variante-mais-transmissivel-da-covid-19>
8. W. Liu, Z. Huang, J. Xiao, Y. Wu, N. Xia, and Q. Yuan, “Evolution of the SARS-CoV-2 Omicron Variants: Genetic Impact on Viral Fitness,” *Viruses*, vol. 16, no. 2, pp. 184–184, Jan. 2024, doi: <https://doi.org/10.3390/v16020184>.

9. R. Viana et al., "Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa," *Nature*, vol. 603, no. 7902, pp. 679–686, Jan. 2022, doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y>.
10. S. Khare et al., "GISAID's Role in Pandemic Response," *China CDC Weekly*, vol. 3, no. 49, pp. 1049–1051, 2021, doi: <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.255>.
11. Moshiri N (2021). "ViralMSA: Massively scalable reference-guided multiple sequence alignment of viral genomes." *Bioinformatics*. 37(5):714–716. doi:10.1093/bioinformatics/btaa743
12. minimap: Li H (2018). "Minimap2: pairwise alignment for nucleotide sequences." *Bioinformatics*. 34(18):3094–3100. doi:10.1093/bioinformatics/bty191
13. A. Larsson, "AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets," *Bioinformatics*, vol. 30, no. 22, pp. 3276–3278, Aug. 2014, doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu531>.
14. Lam-Tung Nguyen, Heiko A. Schmidt, Arndt von Haeseler, Bui Quang Minh, IQ-TREE: A Fast and Effective Stochastic Algorithm for Estimating Maximum-Likelihood Phylogenies, *Molecular Biology and Evolution*, Volume 32, Issue 1, January 2015, Pages 268–274, <https://doi.org/10.1093/molbev/msu300>
15. S. Kalyaanamoorthy, B. Q. Minh, T. K. F. Wong, A. von Haeseler, and L. S. Jermiin, "ModelFinder: fast model selection for accurate phylogenetic estimates," *Nature Methods*, vol. 14, no. 6, pp. 587–589, May 2017, doi: <https://doi.org/10.1038/nmeth.4285>.
16. A. Rambaut, T. T. Lam, L. M. Carvalho and O. G. Pybus (2016) Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst. *Virus Evolution* 2(1): vew007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ve/vew007>
17. M. Giovanetti et al., "Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil," *repositorio.butantan.gov.br*, 2022, doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01191-z>.

18. P. Sagulenko, V. Puller, and R. A. Neher, "TreeTime: Maximum-likelihood phylodynamic analysis," *Virus Evolution*, vol. 4, no. 1, Jan. 2018, doi: <https://doi.org/10.1093/ve/vex042>.
19. R Core Team, "R: The R Project for Statistical Computing," R-project.org, 2019. <http://www.r-project.org/>
20. D. Kahle and H. Wickham. ggmap: Spatial Visualization with ggplot2. The R Journal, 5(1), 144-161. URL: <http://journal.r-project.org/archive/2013-1/kahle-wickham.pdf>
21. Wickham, H. (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4, <https://ggplot2.tidyverse.org>
22. Gu, Z. circlize implements and enhances circular visualization in R. *Bioinformatics* 2014.
23. D. Adamoski *et al.*, "SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variants Surge in Curitiba, Southern Brazil, and Its Impact on Overall COVID-19 Lethality," *Viruses*, vol. 14, no. 4, p. 809, Apr. 2022, doi: <https://doi.org/10.3390/v14040809>.
24. C. Ribeiro Xavier, R. Sachetto Oliveira, V. da Fonseca Vieira, M. Lobosco, and R. Weber dos Santos, "Characterisation of Omicron Variant during COVID-19 Pandemic and the Impact of Vaccination, Transmission Rate, Mortality, and Reinfection in South Africa, Germany, and Brazil," *BioTech*, vol. 11, no. 2, p. 12, Apr. 2022, doi: <https://doi.org/10.3390/biotech11020012>.
25. Cecília Artico Banho *et al.*, "Dynamic clade transitions and the influence of vaccination on the spatiotemporal circulation of SARS-CoV-2 variants," *npj Vaccines*, vol. 9, no. 1, Aug. 2024, doi: <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00933-w>.
26. S. S. Souza, E. L. Costa, M. I. Pardo Calazans, M. M. P. Antônio, C. R. C. Dias, and J. P. Cardoso, "Análise espacial dos casos de COVID-19 notificados no estado da Bahia, Brasil," *Cadernos Saúde Coletiva*, Nov. 2022, doi: <https://doi.org/10.1590/1414-462x202230040307>.
27. P. Luize *et al.*, "Retrospective Analysis of Omicron in Minas Gerais, Brazil: Emergence, Dissemination, and Diversification," *Microorganisms*, vol. 12,

no. 9, pp. 1745–1745, Aug. 2024, doi:
<https://doi.org/10.3390/microorganisms12091745>.

28. Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (Lacen-BA). (2024). Boletim Informativo: Vigilância Genômica SARS-CoV-2 - Edição 03/2024. Recuperado de <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2024/05/31.05.24-BOLETIM-INFORMATIVO-VIGILANCIA-GENOMICA-SARS-CoV-2-03.2024.pdf>

ANEXO

REVISTA CIENTÍFICA: Viruses

Fator de Impacto: 3,8 (2023); Fator de Impacto de 5 anos: 4,0 (2023)

Link das regras para autores:

<https://www.mdpi.com/journal/biomedicines/instructions>

1. REGRAS PARA AUTORES:

Submission Process

Manuscripts for Biomedicines should be submitted online at susy.mdpi.com. The submitting author, who is generally the corresponding author, is responsible for the manuscript during the submission and peer review process. The submitting author must ensure that all eligible co-authors have been included in the author list (read the criteria to qualify for authorship) and that they have all read and approved the submitted version of the manuscript. To submit your manuscript, register and log in to the submission website. Once you have registered, click [here](#) to go to the submission form for Biomedicines. All co-authors can see the manuscript details in the submission system, if they register and log in using the e-mail address provided during manuscript submission.

Accepted File Formats

Authors are encouraged to use the Microsoft Word template or LaTeX template to prepare their manuscript. Using the template file will substantially shorten the time to complete copy-editing and publication of accepted manuscripts. The total amount of data for all files must not exceed 120 MB. If this is a problem, please contact the Editorial Office biomedicines@mdpi.com. Accepted file formats are:

Microsoft Word: Manuscripts prepared in Microsoft Word must be converted into a single file before submission. When preparing manuscripts in Microsoft Word, we encourage you to use the Biomedicines Microsoft Word template file. Please insert your graphics (schemes, figures, etc.) in the main text after the paragraph of its first citation.

LaTeX: Manuscripts prepared in LaTeX must be collated into one ZIP folder

(including all source files and images, so that the Editorial Office can recompile the submitted PDF). When preparing manuscripts in LaTeX, we encourage you to use the Biomedicines LaTeX template files. You can now also use the online application writeLaTeX to submit articles directly to Biomedicines. The MDPI LaTeX template file should be selected from the writeLaTeX template gallery.

Supplementary files: May be any format, but it is recommended that you use common, non-proprietary formats where possible (see below for further details).

Disclaimer: Usage of these templates is exclusively intended for submission to the journal for peer review, and strictly limited to this purpose and it cannot be used for posting online on preprint servers or other websites.

Free Format Submission

Biomedicines now accepts free format submission:

We do not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Figures and Tables with Captions, Funding Information, Author Contributions, Conflict of Interest and other Ethics Statements. Check the Journal Instructions for Authors for more details.

Your references may be in any style, provided that you use the consistent formatting throughout. It is essential to include author(s) name(s), journal or book title, article or chapter title (where required), year of publication, volume and issue (where appropriate) and pagination. DOI numbers (Digital Object Identifier) are not mandatory but highly encouraged. The bibliography software package EndNote, Zotero, Mendeley, Reference Manager are recommended.

When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.

Research Manuscript Sections

Introduction: The introduction should briefly place the study in a broad context and highlight why it is important. It should define the purpose of the work and its significance, including specific hypotheses being tested. The current state of the research field should be reviewed carefully and key publications cited. Please highlight controversial and diverging hypotheses when necessary. Finally, briefly

mention the main aim of the work and highlight the main conclusions. Keep the introduction comprehensible to scientists working outside the topic of the paper.

Materials and Methods: They should be described with sufficient detail to allow others to replicate and build on published results. New methods and protocols should be described in detail while well-established methods can be briefly described and appropriately cited. Give the name and version of any software used and make clear whether computer code used is available. Include any pre-registration codes.

Results: Provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation as well as the experimental conclusions that can be drawn.

Discussion: Authors should discuss the results and how they can be interpreted in perspective of previous studies and of the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible and limitations of the work highlighted. Future research directions may also be mentioned. This section may be combined with Results.

Conclusions: This section is not mandatory but can be added to the manuscript if the discussion is unusually long or complex.

Patents: This section is not mandatory but may be added if there are patents resulting from the work reported in this manuscript.

Back Matter

Supplementary Materials: Describe any supplementary material published online alongside the manuscript (figure, tables, video, spreadsheets, etc.). Please indicate the name and title of each element as follows Figure S1: title, Table S1: title, etc.

Author Contributions: Each author is expected to have made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work; or have drafted the work or substantively revised it; AND has approved the submitted version (and version substantially edited by journal staff that involves the author's contribution to the study); AND agrees to be personally accountable for the author's own contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and documented in the literature.

For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used "Conceptualization, X.X. and Y.Y.; Methodology, X.X.; Software, X.X.; Validation, X.X., Y.Y. and Z.Z.; Formal Analysis, X.X.; Investigation, X.X.; Resources, X.X.; Data Curation, X.X.; Writing – Original Draft Preparation, X.X.; Writing – Review & Editing, X.X.; Visualization, X.X.; Supervision, X.X.; Project Administration, X.X.; Funding Acquisition, Y.Y.", please turn to the CRediT taxonomy for the term explanation. For more background on CRediT, see here. "Authorship must include and be limited to those who have contributed substantially to the work. Please read the section concerning the criteria to qualify for authorship carefully".

Funding: All sources of funding of the study should be disclosed. Clearly indicate grants that you have received in support of your research work and if you received funds to cover publication costs. Note that some funders will not refund article processing charges (APC) if the funder and grant number are not clearly and correctly identified in the paper. Funding information can be entered separately into the submission system by the authors during submission of their manuscript. Such funding information, if available, will be deposited to FundRef if the manuscript is finally published.

Please add: "This research received no external funding" or "This research was funded by [name of funder] grant number [xxx]" and "The APC was funded by [XXX]" in this section. Check carefully that the details given are accurate and use the standard spelling of funding agency names at <https://search.crossref.org/funding>, any errors may affect your future funding.

Institutional Review Board Statement: In this section, please add the Institutional Review Board Statement and approval number for studies involving humans or animals. Please note that the Editorial Office might ask you for further information. Please add "The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of NAME OF INSTITUTE (protocol code XXX and date of approval)." OR "Ethical review and approval were waived for this study, due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable" for studies not involving humans or animals. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans or animals.

Informed Consent Statement: Any research article describing a study involving humans should contain this statement. Please add “Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.” OR “Patient consent was waived due to REASON (please provide a detailed justification).” OR “Not applicable.” for studies not involving humans. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans.

Written informed consent for publication must be obtained from participating patients who can be identified (including by the patients themselves). Please state “Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper” if applicable.

Data Availability Statement: In this section, please provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study. Please refer to suggested Data Availability Statements in section “MDPI Research Data Policies”. You might choose to exclude this statement if the study did not report any data.

Acknowledgments: In this section you can acknowledge any support given which is not covered by the author contribution or funding sections. This may include administrative and technical support, or donations in kind (e.g., materials used for experiments).

Conflicts of Interest: Authors must identify and declare any personal circumstances or interest that may be perceived as influencing the representation or interpretation of reported research results. If there is no conflict of interest, please state “The authors declare no conflict of interest.” Any role of the funding sponsors in the choice of research project; design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results must be declared in this section. Biomedicine does not publish studies funded partially or fully by the tobacco industry. Any projects funded by industry must pay special attention to the full declaration of funder involvement. If there is no role, please state “The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study”. For more details please see Conflict of Interest.

References: References must be numbered in order of appearance in the text (including table captions and figure legends) and listed individually at the end of

the manuscript. We recommend preparing the references with a bibliography software package, such as EndNote, ReferenceManager or Zotero to avoid typing mistakes and duplicated references. We encourage citations to data, computer code and other citable research material. If available online, you may use reference style 9. below.

Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the main text and in the reference list.

In the text, reference numbers should be placed in square brackets [], and placed before the punctuation; for example [1], [1–3] or [1,3]. For embedded citations in the text with pagination, use both parentheses and brackets to indicate the reference number and page numbers; for example [5] (p. 10). or [6] (pp. 101–105).

The reference list should include the full title, as recommended by the ACS style guide. Style files for Endnote and Zotero are available.

Preparing Figures, Schemes and Tables

- *Biomedicines* can publish multimedia files in articles or as supplementary materials. Please contact the editorial office for further information.
- All Figures, Schemes and Tables should be inserted into the main text close to their first citation and must be numbered following their number of appearance (Figure 1, Scheme 1, Figure 2, Scheme 2, Table 1, etc.).
- All Figures, Schemes and Tables should have a short explanatory title and caption.
- All table columns should have an explanatory heading. To facilitate the copy-editing of larger tables, smaller fonts may be used, but no less than 8 pt. in size. Authors should use the Table option of Microsoft Word to create tables.
- Authors are encouraged to prepare figures and schemes in color (RGB at 8-bit per channel). There is no additional cost for publishing full color graphics.
- Images of cells and western blots should be large enough to see the relevant features. In addition, uncropped, untouched, full original images of western blots should be uploaded with the other figure files.

- For all biological images, scale information is needed. For the same image at 2 different scales, the authors should indicate the position of the high-magnification inset in the low-magnification image.