



SINTOMATOLOGIA DE INDÍVIDUOS POSITIVOS PARA SARS-COV-2 EM RELAÇÃO AO ESTADO VACINAL, SEXO E IDADE¹

Ana Paula Hentges², Eliane Roseli Winkelmann³, Evelise Moraes Ribeiro da Silva⁴

¹ Projeto de Pesquisa de Análise de Sistemas de Informação para o Diagnóstico do Estado de Saúde da População do Município de Ijuí/RS-Brasil, desenvolvido na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Unijui - no Grupo de Pesquisa em Estudos Epidemiológicos e Clínicos - GPEEC.

² Ana Paula Hentges: bolsista CNPq; estudante do curso de biomedicina, ana.hentges@sou.unijui.edu.br.

³ Eliane Roseli Winkelmann: docente do Núcleo da Saúde da Unijui e mestrado em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS, vice-coordenadora do GPEEC, elianew@unijui.edu.br.

⁴ Evelise Moraes Ribeiro da Silva: docente do Núcleo da Saúde da Unijui e mestrado em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS, coordenadora do GPEEC, evelise@unijui.edu.br.

RESUMO

Introdução: O monitoramento do vírus respiratório SARS-CoV-2 é fundamental para o controle de focos da doença; a análise da sintomatologia dos casos positivos fornece dados fidedignos para ações profiláticas presentes e futuras. **Objetivo:** Analisar a sintomatologia de indivíduos positivos para SARS-CoV-2 em relação ao estado vacinal, sexo e idade. **Métodos:** Estudo do tipo transversal analítico aprovado pelo CEP 51638321.0.0000.535, realizado a partir dos casos notificados na Vigilância Epidemiológica do município de Ijuí. Foram incluídos 2990 indivíduos positivos para SARS-CoV-2, entre o período de março a julho de 2021. **Resultados:** Na sintomatologia em relação ao estado vacinal, observa-se maior presença de sintomas entre os não vacinados, com ênfase na dor de cabeça. Em relação ao sexo, os sintomas mais apresentados pelas mulheres foram ageusia e dificuldade de respirar; e entre os vacinados, os homens apresentaram dispneia e diarreia. Os sintomas mais presentes no grupo mais jovem foram: anosmia, ageusia e mialgia; quando analisado entre os vacinados, os idosos foram os que mais apresentaram casos assintomáticos. **Conclusão:** A vacinação trouxe benefícios para a redução da sintomatologia em idosos e o sexo não foi uma variável significativa na apresentação dos sintomas.

INTRODUÇÃO

A pandemia provocada pelo vírus respiratório SARS-CoV-2 é originária da cidade de Wuhan na China, surgiu em dezembro de 2019 e foi disseminada a todos os países nos meses subsequentes (YESUDHAS *et al.*, 2021), sendo o Brasil atingido em 26 de fevereiro de 2020 (PAINEL CORONAVÍRUS, 2023). Segundo o Ministério de Saúde do Brasil (2023), os primeiros sintomas sinalizados por suspeitos de COVID-19 são respiratórios e quadro febril, e a depender da intensidade e variedade sintomática pode desencadear uma resposta inflamatória generalizada.



A propagação viral se dá quase que exclusivamente pelo ar, através de gotículas de saliva ou secreção nasal contaminadas. Deste modo, anterior a disponibilidade de vacinas, as medidas de controle dependiam exclusivamente de sanções governamentais, como uso de equipamentos de proteção individual, distanciamento social e limitação na mobilidade social (VINCETI *et al.*, 2021). Neste contexto, o Centro de Triagem (CT) montado na cidade Ijuí, noroeste do estado Rio Grande do Sul, vai ao encontro das diretrizes de Saúde Pública, em vista que testou em larga escala os casos suspeitos e positivos para SARS-CoV-2 desde o início do quadro pandêmico.

Além disso, houve a implantação da Estação da Vacina no município de Ijuí, local unificado com intuito de sistematizar e otimizar a vacinação, seguindo um fluxo vacinal definido pelo Ministério da Saúde. À vista disso, a distribuição de vacinas de emergência para COVID-19, iniciada em janeiro de 2021 no Brasil foi decisiva, visto que reduziu o risco de complicações e minimizou a evolução da doença para quadros graves (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Nesta perspectiva, a vigilância epidemiológica possui ação conjunta com os sistemas de informações em saúde, de maneira que constitui a tríade informação-decisão-ação (ROUQUAYROL & GURGEL, 2018). Um pilar para a construção de políticas públicas em saúde, em especial, para monitoramento de casos positivos ou suspeitos de SARS-CoV-2, causador da COVID-19, doença de notificação compulsória.

Por conseguinte, a notificação contínua e sistemática, além da interpretação dos dados de saúde pública, são imprescindíveis para o planejamento e avaliação do estado de saúde da população. Além de que, as informações geram indicadores fidedignos da situação problema, o que contribui para planejamento de medidas profiláticas e sanitárias nos três níveis de governo (ROUQUAYROL & GURGEL, 2018). Haja visto que prediz novas ondas de infecção e define um quadro de transmissão, essencial para tomada de decisão. A análise do comportamento do quadro viral nos diferentes municípios, regiões e estados do Brasil são essenciais para o entendimento da pandemia, incluindo o comportamento da sintomatologia nos indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Portanto o objetivo deste estudo é analisar a sintomatologia de indivíduos positivos para SARS-CoV-2 em relação ao estado vacinal, sexo e idade.

METODOLOGIA



Refere-se a um estudo transversal analítico vinculado ao projeto central “*Análise de Sistemas de Informação para o Diagnóstico do Estado de Saúde da População do Município de Ijuí/RS-Brasil*”, o qual conta com cooperação técnica científica entre a Unijuí e a Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí. Aprovado pelo Comitê de Ética da Unijuí com número do parecer substanciado 5.019.922 e CAAE 51638321.0.0000.535.

A população do estudo foram os casos positivos para SARS-CoV-2 notificados no boletim diário municipal de Ijuí, no período de março a julho de 2021. A coleta de dados foi compreendida de março de 2022 a fevereiro de 2023. Foram analisados os casos positivos para SARS-CoV-2 divulgados no boletim municipal de Ijuí, sendo excluídos casos não notificados no e-SUS e classificados conforme estado vacinal, sexo e idade.

A coleta de dados foi realizada a partir do acesso aos Sistemas de Informação em Saúde do município de Ijuí/RS/Brasil, no setor da vigilância epidemiológica (VE). O levantamento das informações foi efetivado através do programa e-SUS com a pesquisa do Cadastro da Pessoa Física (CPF) do código do caso. O fornecimento dos registros dos prontuários no e-SUS ocorreu a partir de notificações de farmácias, hospitais e Centro de Triagem, enquanto que as notificações no boletim diário municipal eram de responsabilidade da VE. Sendo o e-SUS um sistema de saúde nacional de notificação imediata para casos positivos ou suspeitos de infecção por SARS-CoV-2, essencial para o monitoramento e análise clínico-epidemiológica. As variáveis de interesse do estudo foram: idade, sexo, sintomatologia (dor de cabeça, dor de garganta, febre, tosse, dispneia, êmese, coriza, inapetência, diarreia, anosmia, ageusia, toracalgia, lombalgia e mialgia), estado vacinal. até a data de infecção e caso notificado no e-SUS.

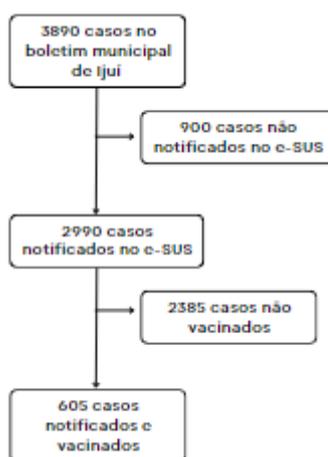
Os dados obtidos foram sistematizados através do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (versão 22.0). Para cruzamento das informações foram utilizadas ferramentas da estatística descritiva e analítica. Medidas de frequência relativa e absoluta, variáveis quantitativas medidas de tendência central, dispersão com intervalo de confiança de 95%, desvio padrão e coeficiente de variação. Para testar a significância da associação entre duas ou mais variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado de *Pearson*. Estatisticamente significativo, testes com valor de $p \leq 0,05$. Para análise risco do grupo de vacinado e não vacinado utilizou-se o *Odds Ratio* considerando valores igual a 1 nulo, acima de 1 risco aumentado e abaixo de 1 risco reduzido.



RESULTADOS

Foram analisados ao total 3890 prontuários positivos para SARS-CoV-2 no boletim municipal de Ijuí; excluídos da análise 900 casos por não constar notificação no e-SUS, dos 2990 casos positivos e notificados no e-SUS, 2385 não estavam vacinados (figura 1). Deste modo, a análise dos dados foi realizada conforme estado vacinal, sexo e faixa etária.

Figura 1: Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A tabela 1 mostra a presença de sintomas em pacientes positivos para SARS-CoV-2 vacinados ou não, anteriormente à infecção viral. Na amostra 79,76% (2385) não estavam vacinados e 20,23% (605) estavam imunizados com uma ou duas doses.

Tabela 1 - Análise da presença de sintomas segundo o *status* vacinal

Sintomas	0 doses n (%)	01 ou 02 doses n (%)	<i>p</i>	<i>odds ratio</i> (IC 95%)
Assintomático	143 (6)	45 (7,4)	0,192	1,26 (0,89 - 1,78)
Dor de cabeça	1458 (61,1)	333 (55)	0,006*	0,77 (0,65 - 0,93)
Dor de garganta	1058 (44,4)	282 (46,6)	0,32	1,09 (0,91 - 1,31)
Tosse	1327 (55,6)	388 (64,1)	0	1,42 (1,18 - 1,71)
Febre	862 (36,1)	156 (25,8)	0	0,61 (0,50 - 0,75)
Dispneia	122 (5,1)	24 (4)	0,242	0,76 (0,49 - 1,19)
Êmese	51 (2,1)	11 (1,8)	0,622	0,84 (0,43 - 1,63)
Coriza	523 (21,9)	192 (31,7)	0	1,65 (1,35 - 2,01)
Inapetência	21 (0,9)	17 (2,8)	0	3,25 (1,70 - 6,20)
Diarreia	148 (6,2)	45 (7,4)	0,271	1,21 (0,85 - 1,71)
Anosmia	249 (10,4)	64 (10,6)	0,921	1,01 (0,75 - 1,35)
Ageusia	262 (11)	67 (11,1)	0,95	1,0 (0,75 - 1,34)



Toracalgia	65 (2,7)	9 (1,5)	0,08	0,53 (0,26 - 1,08)
Lombalgia	121 (5,1)	27 (4,5)	0,536	0,87 (0,57 - 1,34)
Mialgia	699 (29,3)	171 (28,3)	0,614	0,95 (0,78 - 1,15)

*p= diferença estatisticamente significativa. Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A tabela 2 refere-se sobre os sintomas ou assintomatologia em pacientes conforme sexo. São 51,87% (1551) pacientes do sexo feminino e 48,12% (1439) pacientes no sexo masculino.

Tabela 2 - Análise da presença de sintomas segundo o sexo

Sintomas	Sexo feminino n (%)	Sexo masculino n (%)	p
Assintomático	97 (6,3)	91 (6,3)	0,937
Dor de cabeça	980 (63,2)	811 (56,4)	0
Dor de garganta	717 (46,2)	623 (43,3)	0,107
Tosse	895 (57,7)	820 (57)	0,691
Febre	432 (27,9)	586 (40,7)	0
Dispneia	89 (5,7)	57 (4)	0,024*
Êmese	32 (2,1)	30 (2,1)	0,967
Coriza	384 (24,8)	331 (23)	0,261
Inapetência	17 (1,1)	21 (1,5)	0,376
Diarreia	112 (7,2)	81 (5,6)	0,077
Anosmia	194 (12,5)	119 (8,3)	0
Ageusia	193 (12,4)	136 (9,5)	0,009*
Toracalgia	39 (2,5)	35 (2,4)	0,885
Lombalgia	67 (4,3)	81 (4,6)	0,099
Mialgia	445 (28,7)	425 (29,5)	0,612

*p= diferença estatisticamente significativa. Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Quando a análise é feita apenas com o grupo vacinado de 605 indivíduos, percebe-se que há diferença significativa apenas na apresentação de febre ($p=0,015$) em maior incidência nas mulheres. Inapetência ($p=0,049$) e anosmia ($p=0,025$) afetaram mais o sexo masculino. A amostra é composta por 219 indivíduos do sexo masculino e 386 do sexo feminino.

A tabela 3 refere-se a frequência de sintomas conforme faixa etária, sendo que até 59 anos são 88,49% (2646) casos, enquanto que 60 anos ou mais de idade conta com 11,51% (344) positivos para SARS-CoV-2.

Tabela 3 - Análise da presença de sintomas segundo a faixa etária

Sintomas	Faixa etária de até 59 anos n (%)	Faixa etária de 60 anos ou mais n (%)	p
----------	-----------------------------------	---------------------------------------	---



Assintomático	146 (5,5)	42 (12,2)	0
Dor de cabeça	1631 (61,6)	160 (46,5)	0
Dor de garganta	1202 (45,4)	138 (40,1)	0,062
Tosse	1499 (56,7)	216 (62,8)	0,03*
Febre	931 (35,2)	87 (25,3)	0
Dispneia	132 (5)	14 (4,1)	0,457
Êmese	54 (2)	8 (2,3)	0,727
Coriza	645 (24,4)	70 (20,3)	0,099
Inapetência	26 (1)	12 (3,5)	0
Diarreia	174 (6,6)	19 (5,5)	0,455
Anosmia	290 (11)	23 (6,7)	0,015*
Ageusia	309 (11,7)	20 (5,8)	0,001*
Toracalgia	68 (2,6)	6 (1,7)	0,354
Lombalgia	137 (5,2)	11 (3,2)	0,111
Mialgia	790 (29,9)	80 (23,3)	0,011*

*p= diferença estatisticamente significativa. Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Quando feito análise apenas entre o grupo vacinado, a faixa etária de até 59 anos é composta por 379 indivíduos, enquanto com idade igual ou superior a 60 anos, são 226 infectados. Desta forma, a avaliação expressa significativa diferença na assintomatologia ($p=0,021$) e tosse ($p=0,035$) para o grupo de maior idade, enquanto que dor de cabeça ($p=0,015$), coriza ($p=0,001$), anosmia ($p=0,015$) e ageusia ($p=0,001$) são mais incidentes nos jovens.

DISCUSSÃO

Ao observar o parâmetro de sintomas em relação ao estado vacinal, apenas a dor de cabeça apresentou diferença estatística, com maior incidência em não vacinados. No grupo dividido por sexo, as mulheres se apresentaram mais propensas ao desenvolvimento de dispneia e ageusia. Em relação a análise por sexo entre apenas os vacinados, a febre e a inapetência foram mais incidentes no sexo masculino e anosmia no feminino. De acordo com a divisão pela faixa etária, apenas a tosse foi mais significativa nos idosos (≥ 60 anos), enquanto que a anosmia, ageusia e mialgia foram mais prevalentes nos jovens. Ao analisar a faixa etária no grupo de apenas vacinados, percebe-se que a assintomatologia e tosse foram mais apresentadas pelos idosos, já dor de cabeça, tosse, coriza, anosmia e ageusia foram mais incidentes nos jovens. A razão entre vacinados e não vacinados pela faixa etária de até 59 anos foi de 14,34% e acima de 60 anos foi 65,69%, assim, há maior paridade nos grupos vacinados e não vacinados dos idosos.



Os resultados sobre os sintomas em relação ao estado vacinal, mostram que apenas a dor de cabeça apresentou diferença estatística, com maior incidência em não vacinados. A presença de manifestações sintomáticas pós-vacinação foram comuns, mas apesar de existirem os sintomas, eles tiveram uma manifestação mais branda, pois somente um sintoma (dor de cabeça) teve diferença estatística. Isto leva a refletir que a vacinação reduz a gravidade da doença, todavia não extingue todos sintomas, visto que não gera uma eficácia vacinal integral para todos desfechos clínicos. Em consonância com Oliveira *et al.* (2021), a eficácia da vacina varia conforme a ativação do sistema imune, não prevenindo a infecção viral, nem integralmente a apresentação de sintomas. No entanto, é essencial na redução do número de quadros moderados e graves, pois estimula a produção de anticorpos neutralizantes previamente à infecção (THOMPSON, 2021).

Iser *et al.* (2020) retrata que a maioria das pessoas infectadas apresentam a forma mais branda da doença, como febre, cansaço, tosse, dor de garganta, dor de cabeça, consolidando os dados do estudo. A presença de diarreia e vômito na presente análise foi de baixa incidência, no entanto ao analisar outros estudos, a frequência dos sintomas gastrointestinais foi superior, diarreia em 34% dos casos e vômitos em 3,9% (PAN *et al.*, 2020), enquanto que 11,4% dos internados por SARS-CoV-2 apresentaram esses sintomas conforme Jin *et al.* (2020).

Por outro lado, na análise por sexo, mostra que as mulheres se apresentaram mais propensas ao desenvolvimento de dispneia e ageusia. Em relação a análise por sexo entre apenas os vacinados, a febre e a inapetência foram mais incidentes no sexo masculino e anosmia no feminino. Em consonância com Giacomelli *et al.* (2020), a perda de olfato e paladar são mais comuns em pacientes do sexo feminino (52,6% *versus* 25%, $p=0,036$), como também em não idosos, ou seja, até 60 anos de idade (média de 56 anos, $p=0,035$), contudo neste presente estudo, a ageusia ($p=0,009$) e anosmia ($p=0,025$), na análise da amostra total e parcial, respectivamente, apresentaram diferenças significativas nas mulheres. À vista disso, uma possível explicação para ageusia e anosmia na COVID-19 é embasada no estudo de Xu *et al.* (2020), pois o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 é utilizado pelo vírus SARS-CoV-2 na penetração celular, sendo amplamente expresso nas células epiteliais da mucosa da cavidade oral e nasal, possíveis rotas de infecção pelo vírus respiratório da COVID-19.



Outro aspecto analisado refere-se a relação entre sintomas e faixa etária, notam-se diferenças estatisticamente significativas entre tosse, ageusia, anosmia e mialgia, no entanto não indicando que quanto mais senil a pessoa, maior a probabilidade do desenvolvimento dos sintomas. Apenas a dor de garganta nos idosos teve maior incidência na população analisada, e quando observado a amostra entre apenas vacinados, indivíduos de 60 anos ou mais, apresentaram estatísticas significativas na tosse e em mais casos assintomáticos. Todavia, conforme Iser *et al.* (2020), os sintomas em idosos são mais severos, podendo desencadear quadros mais graves.

Conforme dados analisados entre vacinados e faixa etária, as pessoas de 60 anos ou mais, positivas para SARS-CoV-2 são, apenas 37,35% e a totalidade dos indivíduos vacinados possui idade média de 52 anos, o que pode sugerir uma explicação para baixa adesão vacinal. Além de que, o baixo índice de vacinação neste estudo pode ser decorrente do fluxo do esquema vacinal adotado pela Organização Mundial da Saúde no período analisado, com ordem de prioridade para profissionais de saúde, idosos, pessoas com deficiência e comorbidades.

Cabe salientar que segundo Thompson *et al.* (2021), as altas taxas de transmissão favorecem o surgimento de novas cepas, logo a eficácia vacinal tende a diminuir e assim aumenta o risco do escape imunológico. Algumas mutações na proteína spike do SARS-CoV-2 podem aumentar a infectividade e transmissibilidade, deste modo, devido às inúmeras mutações, pode haver cepas de escape, variantes não englobadas na fabricação de vacinas, ou seja, os anticorpos monoclonais possuem atividade neutralizante diminuída (LI *et al.*, 2021), sendo assim, na pós-vacinação há possibilidade do desenvolvimento de sintomas.

Ao averiguar as contribuições do estudo para o âmbito multidisciplinar da saúde, evidenciam-se as correlações entre estado vacinal, sexo e idade na COVID-19 no período inicial de distribuição de vacinas. No entanto, a ausência de muitas notificações, bem como a falta de informação na ficha do paciente limitaram o estudo, já que muitos pacientes com quadros graves que foram hospitalizados, não constava a ficha de notificação para SARS-CoV-2 no e-SUS, sistema de saúde utilizado para coleta de dados.

CONCLUSÕES



Em suma, ao analisar o estado vacinal, apenas a dor de cabeça apresentou diferença estatística, sendo mais incidente entre não vacinados. Na análise por sexo, os dados revelam maior incidência de ageusia e dispneia em mulheres na análise total, enquanto que na análise dos casos entre apenas os vacinados, os homens apresentaram mais casos de dispneia e diarreia. Em relação à faixa etária, os dados mostram que a anosmia, ageusia e mialgia foram mais frequentes no grupo mais jovem e quando feita análise apenas entre os vacinados, a assintomatologia foi significativa nos idosos. Portanto, a vacinação trouxe benefícios para a redução da sintomatologia em idosos e o sexo não foi uma variável significativa na apresentação dos sintomas.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção viral; COVID-19; relação sexo, idade e vacinas; vacinação.

REFERÊNCIAS

CHEN, T. *et al.* Características clínicas de 113 pacientes falecidos com doença de coronavírus 2019: estudo retrospectivo. *British Medical Journals*, 2020.

GIACOMELLI, Andrea *et al.* Distúrbios auto-relatados do olfato e do paladar em pacientes com doenças respiratórias agudas graves Infecção por coronavírus 2: um estudo transversal. *Doenças infecciosas clínicas*, v. 71, ed. 15, 2020, p. 889–890.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *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 : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil*, v. 29, n.3, 2020.

JIN, Xi *et al.* Características epidemiológicas, clínicas e virológicas de 74 casos de doença infectada por coronavírus 2019 (COVID-19) com sintomas gastrointestinais. *British Medical Journals*, v. 69, n. 6, 2020, p. 1002-9.

LI, Qianqian *et al.* SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell*, v. 184, n. 9, 2021, p. 2362-2371.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública . Doença pelo coronavírus 2019: ampliação da vigilância, medidas não farmacológicas e descentralização do diagnóstico laboratorial. *Boletim Epidemiológico*, v. 5, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *In:* SINTOMAS. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. Acesso em: 12 mar. 2023.

OLIVEIRA, A. M. *et al.* Mecanismo de ação das vacinas utilizadas para a covid-19 atualmente como uso emergencial no Brasil. *Revista Ibero-americana de humanidades, ciências e educação*, v. 7, n. 11, 2021, p.1087–1106.

PAINEL CORONAVÍRUS. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 mar. 2023.



- PAN, L. *et al.* Características clínicas de pacientes com COVID-19 com sintomas digestivos em Hubei, China: um estudo descritivo, transversal e multicêntrico. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 115, n. 5, 2020, p. 766-73.
- POLACK, Fernando *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, v. 383, n. 27, 2020, p. 2603-2615.
- ROUQUAYROL, Maria Zelia; GURGEL, Marcelo. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Medbook, 2018.
- The Lancet Infectious Diseases. An exceptional vaccination policy in exceptional circumstances. *The Lancet. Infectious diseases*, v. 21, n. 2, 2021, p. 149.
- THOMPSON, Robin N. *et al.* SARS-CoV-2 incidence and vaccine escape. *The Lancet Infectious diseases*, v. 21, n. 7, 2021, p. 913-914.
- VINCETI, Marco *et al.* SARS-CoV-2 infection incidence during the first and second COVID-19 waves in Italy. *Environmental research*, vol. 197, 2021.
- XU, Hao *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, vol. 12, n. 8, 2020.
- YESUDHAS, Dhanusha *et al.* COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, v. 49, n.2, 2021, p.199-213.