



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA**  
**E PLASTICIDADE FENOTÍPICA – PPGNAFPF**

**JÉSSICA ANDRESA BEZERRA DA SILVA**

**ESTUDO DA CINÉTICA DE ANTICORPOS IgA e IgG ANTI-SARS-CoV-2 EM**  
**PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**

**2023**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA**  
**E PLASTICIDADE FENOTÍPICA – PPGNAFPF**

**JÉSSICA ANDRESA BEZERRA DA SILVA**

**ESTUDO DA CINÉTICA DE ANTICORPOS IgA e IgG ANTI-SARS-CoV-2 EM**  
**PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Orientadora: Dra. Ana Lisa do Vale Gomes

Coorientadora: Dra. Alice Valença Araújo

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**

**2023**

Catálogo na Fonte  
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.  
Bibliotecária Ana Lígia F. dos Santos, CRB-4/2005

S586e Silva, Jéssica Andresa Bezerra da.  
Estudo da cinética de anticorpos IgA e IgG anti SARS-CoV-2 em profissionais de saúde/ Jéssica Andresa Bezerra da Silva. - Vitória de Santo Antão, 2023.  
106 f.; il., fig., tab.

Orientadora: Ana Lisa do Vale Gomes.  
Coorientadora: Alice Valença Araújo.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica - PPGNAFPF, 2023.  
Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Anticorpos. 2. COVID-19. 3. Pessoal de Saúde. I. Gomes, Ana Lisa do Vale (Orientadora). II. Araújo, Alice Valença (Coorientadora). III. Título.

574.29 CDD (23. ed.) BIBCAV/UFPE - 015/2023

**JÉSSICA ANDRESA BEZERRA DA SILVA**

**ESTUDO DA CINÉTICA DE ANTICORPOS IgA e IgG ANTI SARS-CoV-2 EM  
PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Fatores Ambientais Moduladores da Plasticidade Fenotípica

Aprovada em: 14/02/2023.

Participação por Videoconferência

Orientadora: Prof.a Dr.a Ana Lisa do Vale Gomes  
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Coorientadora: Prof.a Dr.a Alice Valença Araújo  
Universidade Federal de Pernambuco

**BANCA EXAMINADORA:**

Participação por Videoconferência

Prof.a Dr.a Kelli Nogueira Ferraz Pereira Althoff  
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof. Dr. Fabio Marcel da Silva Santos  
Universidade Federal da Paraíba

Participação por Videoconferência

Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho de conclusão de curso aos meus pais e irmão (José Bezerra, Elenilda e Júlio Bezerra), ao meu esposo Matheus e a todos os profissionais de saúde que enfrentaram a pandemia contra a Covid-19.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder a oportunidade de vivenciar a experiência profissional da pós-graduação e de conhecer pessoas incríveis que me acrescentaram profissionalmente durante toda trajetória. Grata a Ele por me dá forças e discernimento nos momentos de dificuldade. Deus está sempre presente e nunca me desampara!

Aos meus pais José Bezerra e Elenilda, e meu irmão Júlio, pelo apoio incondicional, amor e incentivo diário, por acreditarem nos meus sonhos e vibrarem com minhas conquistas. Ao meu esposo Matheus, pela compreensão nos momentos de ausência, pelo incentivo diário e amor que torna meus dias mais leve.

À Alice Valença e Ana Lisa, pela compreensão e empatia nos momentos de dificuldade, incentivo e disponibilidade para esclarecimento de dúvidas e compartilhamento de conhecimento. Vocês são inspirações aos seus alunos!

Aos participantes do grupo de pesquisa SARS-CoV-2, pelos momentos de partilha durante as apresentações de seminários, na colaboração da busca de dados e na interação positiva durante coleta e seguimento do trabalho.

Aos profissionais de saúde da linha de frente que enfrentaram com dedicação e coragem uma pandemia, incertos das dificuldades que estavam por vir, e àqueles que participaram e contribuíram para o seguimento deste projeto em prol da ciência.

A todos que, de alguma forma, tornaram possível a realização do presente estudo.

“Nada acontece que Deus não tenha previsto desde toda a eternidade (...).”

Santa Terezinha do menino Jesus

## RESUMO

Desde a primeira infecção ao vírus SARS-CoV-2, a imunidade humoral tornou-se alvo de estudo dos pesquisadores, com o intuito de compreender o tempo de duração da resposta imune protetora, avaliar o risco de reinfecção e estabelecimento de estratégias de vacinação. Estudos envolvendo outros coronavírus auxiliam na avaliação da cinética de anticorpos da Covid-19 e no entendimento quanto ao papel potencial para a imunoterapia, no entanto, os mecanismos imunológicos contra o SARS-CoV-2 ainda não estão bem definidos em humanos. O objetivo deste estudo foi analisar a cinética de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 em profissionais de saúde sintomáticos para COVID-19 do município de Vitória de Santo Antão, Pernambuco. Trata-se de um estudo descritivo e analítico, com delineamento longitudinal, realizado com profissionais de saúde atuantes na linha de frente no combate à COVID-19 e que apresentavam qualquer sintoma associado à síndrome gripal. Para a coleta de dados foi utilizado a Ficha de Registro Individual - Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Hospitalizado disponibilizada pela Secretaria de Saúde do município e foram coletadas amostras sorológicas nos meses de junho, julho e outubro de 2020. Os resultados dos níveis séricos de IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 foram obtidos pelo teste imunoenzimático ELISA e organizados em ordem crescente a partir do intervalo de dias e semanas entre a data do início dos sintomas e a data da coleta sorológica para a análise laboratorial. O intervalo mínimo e máximo entre o início dos sintomas e a coleta foram de 10 e 212 dias. A amostra foi caracterizada por 21 profissionais de saúde, com idade entre 26 e 50 anos ( $\pm 38,1$  anos), 12 (57,1%) pertenciam à categoria profissional de enfermagem e a obesidade foi a condição mais prevalente, seguido por hipertensão, diabetes e asma. Sintomas como dor de cabeça, anosmia, astenia, ageusia, febre e mialgia foram comumente relatadas no início da doença. Os anticorpos IgA positivos foram detectados no intervalo mínimo de 10 dias com posterior declínio ao longo da segunda e terceira coletas, semelhante à dinâmica da resposta imune humoral em infecções virais SARS-CoV. Alguns participantes apresentaram aumento nos níveis séricos de IgA, que poderia ser atribuído a casos de reinfecção ou uma resposta do anticorpo a outros gêneros de coronavírus. Além disso, os níveis de anticorpos IgA positivos foram detectáveis por aproximadamente 07 meses, provavelmente correspondendo a uma nova característica da manifestação da imunidade humoral em resposta à infecção ao SARS-CoV-2. Os anticorpos IgG também foram detectados no início da doença com posterior aumento ao longo da segunda e terceira coletas, semelhante a resposta imune humoral do vírus SARS-CoV. Os títulos de IgG positivos mantiveram-se detectáveis por aproximadamente 07 meses contribuindo para a memória imunológica. O estudo possibilitou identificar uma heterogeneidade na magnitude das respostas, no entanto, ainda não está claro por quanto tempo os anticorpos promoverão imunidade protetora contra infecção secundária do SARS-CoV-2, sugerindo a continuidade das análises, com diferentes alvos imunológicos e incorporando também as respostas frente as induções artificiais de imunidade, como as vacinas.

**Palavras-chave:** profissionais de saúde; SARS-CoV-2; anticorpos; imunoglobulina A; imunoglobulina G.

## ABSTRACT

Since the first SARS-CoV-2 infection, humoral immunity has become the target of study by researchers in order to understand the duration of the protective immune response, assess the risk of reinfection, and establish vaccination strategies. Studies involving other coronaviruses helps to evaluate the antibody kinetics of Covid-19 and to understand the potential role for immunotherapy. However, the immunological mechanisms against SARS-CoV-2 are not well defined in humans. The aim of this study was to analyze the kinetics of IgA and IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies in healthcare professionals symptomatic for COVID-19 from the municipality of Vitória de Santo Antão, Pernambuco. This is a descriptive and analytical study, with longitudinal design, carried out with health professionals working in the front line in the fight against COVID-19 and who presented any symptom associated with the flu syndrome. For data collection, the Individual Record Form - Hospitalized Severe Acute Respiratory Syndrome Cases - supplied by the Health Department of the municipality was used, and serological samples were collected in June, July, and October 2020. The results of serum IgA and IgG anti-SARS-CoV-2 levels were obtained by ELISA immunoassay and were organized in ascending order from the interval of days or weeks between the date of symptom onset and the date of serological collection for laboratory analysis. The minimum and maximum interval between symptom onset and collection were 10 and 212 days. The sample was characterized by 21 health professionals, aged between 26 and 50 years (mean of 38.1 years), 12 (57.1%) belonged to the nursing professional category, and obesity was the most prevalent comorbidity, followed by hypertension, diabetes, and asthma. Symptoms such as headache, anosmia, asthenia, ageusia, fever and myalgia were commonly reported at the onset of the disease. Positive IgA antibodies were detected at the minimum 10 days interval with subsequent decline over the second and third collections, similar to the dynamics of the humoral immune response in SARS-CoV viral infections. Some participants showed an increase in serum IgA levels, which could be attributed to cases of reinfection or an antibody response to other coronaviruses. In addition, positive IgA antibody levels were detectable for approximately 07 months, probably corresponding to a new pattern of the manifestation of humoral immunity in response to SARS-CoV-2 infection. IgG antibodies were also detected early in the disease with subsequent increase over the second and third collections, similar to the humoral immune response to SARS-CoV. The positive IgG titers remained detectable for approximately 7 months, contributing to the immunological memory. The study identified a heterogeneity in the magnitude of the responses; however, it is still not clear for how long the antibodies will promote protective immunity against secondary infection of SARS-CoV-2, suggesting the continuity of the analyses, with different immunological targets and also incorporating the responses against artificial inductions of immunity, such as vaccines.

**Keywords:** health care professionals; SARS-COV-2; antibodies; immunoglobulin A; immunoglobulin G.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Representação de mRNA do SARS-CoV-2, com organização do genoma em 5' e 3' UTR, composto por ORF1a, ORF1b, Spike (S), ORF3a, Envelope (E), Matrix (M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, Nucleocapsídeo (N) e ORF10..... 20
- Figura 2** – Visão esquemática do vírus SARS-CoV-2. Quatro proteínas estruturais, M, N, S e E e RNA genômico..... 21
- Figura 3** - Representação esquemática da entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira e a replicação viral..... 22
- Figura 4** - Cinética dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal em função do intervalo de tempo entre início dos sintomas e a data da coleta sorológica..... 30
- Figura 05** - Cinética dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal em função do intervalo de tempo entre início dos sintomas e a data da coleta sorológica..... 55
- Figura 06** - Cinética dos anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal em função do tempo em semanas após o início dos sintomas..... 58

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Coleta de dados da Ficha de Registro Individual - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO.....	49
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características demográficas e clínicas dos 21 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal.....	52
<b>Tabela 2</b> - Níveis de anticorpos IgA em 21 profissionais de saúde após início dos sintomas.....	53
<b>Tabela 3</b> - Níveis de anticorpos IgG em 21 profissionais de saúde após início dos sintomas.....	54
<b>Tabela 4</b> - Anticorpos IgA e IgG para SARS-CoV-2 de acordo com as semanas entre o início dos sintomas e a data da coleta sorológica de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal.....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
β-CoV	Betacoronavírus
CAV	Centro Acadêmico de Vitória
CESV	Centro de Especialidade da Vitória
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DPOC	Doença pulmonar obstrutivo-crônica
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
FAO	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação
IgA	Imunoglobulinas da classe A
IgD	Imunoglobulinas da classe D
IgE	Imunoglobulinas da classe E
IgM	Imunoglobulinas da classe M
IgG	Imunoglobulinas da classe G
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de massa corporal
IFNs	Interferons
LACEV	Laboratório Central de Vitória
MS	Ministério da Saúde
μm	Micrometro
μL	Microlitro
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões moleculares associados ao patógeno
PE	Pernambuco
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcrição Reversa – Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SMS	Secretaria Municipal de Saúde
TMPRSS2	Transmembrana serina protease 2
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
Nº	Número
%	Percentual
≥	Maior ou igual que
<	Menor que

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 Origem da doença Covid-19</b> .....	<b>19</b>
2.1.1. <i>Características do agente etiológico da Covid-19</i> .....	20
2.1.2. <i>Transmissão do vírus SARS-CoV-2</i> .....	23
2.1.3. <i>Período de incubação do vírus SARS-CoV-2</i> .....	25
2.1.4. <i>Patogenicidade do vírus SARS-CoV-2</i> .....	26
<b>2.2 Resposta imunológica ao vírus SARS-CoV-2</b> .....	<b>28</b>
<b>2.3 Produção de anticorpos contra antígenos</b> .....	<b>31</b>
<b>2.4 Cinética de anticorpos após infecção ao coronavírus incluindo o SARS-CoV-2</b> .....	<b>33</b>
2.4.1. <i>Teste imunoenzimático Elisa na detecção de anticorpos</i> .....	37
<b>2.5 Profissionais de Saúde e o combate à COVID-19</b> .....	<b>38</b>
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	<b>41</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>42</b>
4.1 <b>Objetivo geral</b> .....	<b>42</b>
4.2 <b>Objetivos específicos</b> .....	<b>42</b>
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>43</b>
5.1 <b>Delineamento do estudo</b> .....	<b>43</b>
5.2 <b>Local do estudo</b> .....	<b>43</b>
5.3 <b>População e amostra do estudo</b> .....	<b>43</b>
5.4 <b>Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	<b>44</b>
5.5 <b>Aspectos éticos</b> .....	<b>44</b>
5.6 <b>Recrutamento dos participantes</b> .....	<b>44</b>
5.7 <b>Ficha de Registro Individual dos profissionais de saúde</b> .....	<b>45</b>
5.8 <b>Coleta sorológica dos profissionais de saúde</b> .....	<b>45</b>
5.9 <b>Análise dos níveis de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2</b> .....	<b>46</b>
5.10 <b>Análise da cinética dos anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 em diferentes momentos</b> .....	<b>48</b>
5.11 <b>Características pessoais e clínicas dos profissionais de saúde</b> .....	<b>49</b>
5.12 <b>Análise de dados</b> .....	<b>50</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>51</b>

<b>6.1 Características demográficas e clínicas dos profissionais de saúde .....</b>	<b>51</b>
<b>6.2 Cinética de IgA e IgG nos profissionais de saúde.....</b>	<b>53</b>
<b>6.3 Associação de títulos de anticorpos IgA e IgG com dado clínico e epidemiológico dos profissionais de saúde .....</b>	<b>60</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>7.1 Características demográficas e clínicas dos profissionais de saúde .....</b>	<b>61</b>
<b>7.2 Cinética de anticorpos IgA nos profissionais de saúde .....</b>	<b>65</b>
<b>7.3 Cinética de anticorpos IgG nos profissionais de saúde.....</b>	<b>69</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO A – REGULAMENTO DE BIOREPOSITÓRIO .....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO B - FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL.....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO C - TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE.....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>103</b>
<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO .....</b>	<b>103</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei na China, surgiram vários relatos de pacientes com pneumonia de etiologia até então desconhecida (OMS, 2020), provocando aproximadamente 79 mil infecções e 2791 óbitos nos primeiros 60 dias (OMS, 2020). Após uma intensa investigação, foi anunciado em fevereiro de 2020 o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS-CoV-2 (do inglês, *Systemic Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), agente causador da Doença Coronavírus 2019, a Covid-19 (*COronaVirus Disease 2019*) (OMS, 2020).

A rápida disseminação e a gravidade do vírus SARS-CoV-2 provocaram efeitos devastadores, com a confirmação de 118 mil casos em escala global no mês de março de 2020. Diante do aumento de registros de casos confirmados em 117 países, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a situação como uma pandemia (OMS, 2020). A Covid-19 se tornou um dos maiores desafios à saúde pública, trazendo um novo cenário para o sistema de saúde. Na tentativa de controle da infecção, os serviços assistenciais apresentaram sobrecarregados e com dificuldade para lidar com a nova reorganização no processo de trabalho (TEIXEIRA, 2020).

A atuação dos profissionais de saúde em enfermarias hospitalares, ambulatorios e departamentos de cuidados aos infectados, os tornaram um dos principais grupos de risco para a infecção pelo SARS-CoV-2 (POLETTI, 2021). Estes ambientes permitem uma circulação favorável do vírus, facilitando sua transmissão, que pode acontecer através de contato direto com gotículas respiratórias ou partículas de aerossol, eliminadas por tosse e espirro de pacientes infectados (BRASIL, 2022a), ou por fontes de transmissão via fômite com a presença do vírus SARS-CoV-2 e/ou RNA viral em diferentes tipos de superfícies (DOREMALEN, BUSHMAKER, 2020; MARQU`ES, DOMINGO, 2021; RAWLINSON, CIRIC, CLOUTMAN-GREEN, 2020).

Desde a primeira notificação de caso confirmado de Covid-19 no Brasil, em fevereiro de 2020, até o dia 03 de janeiro de 2023, já foram confirmados 1.124.279 casos da doença COVID-19 no estado de Pernambuco, sendo 60.616 graves e 1.063.663 leves. Dentro dessa estimativa, houve 40.649 mil profissionais de saúde testados e confirmados com síndrome gripal por Covid-19 (PERNAMBUCO, 2023).

Para auxiliar na identificação do diagnóstico de infecção aguda ao SARS-CoV-2, são realizados testes de biologia molecular, sorológicos ou testes rápidos (BRASIL, 2022a), a fim de identificar a fase da infecção, se aguda ou convalescente, de acordo com a classe de anticorpo detectada (DEEKS, 2020). Assim como em outras doenças virais, a infecção pelo SARS-CoV-2 provoca a ativação do sistema imune humoral com a produção e liberação de anticorpos específicos, IgM, IgA e IgG, na circulação e nos fluidos de mucosas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015, KLINGLER, 2021). As respostas de anticorpos após infecções ao SARS-CoV-2, tem se mostrado bastante variáveis entre diversas populações e provavelmente é determinada pelas diferentes origens genéticas, comorbidades ou condições clínicas dos indivíduos, tais como a gravidade da infecção e fatores como obesidade e tabagismo (KARACHALIOU, 2021).

Desde o início da pandemia, é enorme o esforço da comunidade científica para entender a imunidade humoral para a Covid-19, saber por quanto tempo as respostas de anticorpos são mantidas, ou se fornecerão proteção contra reinfeção (HUANG, A. T. *et al*, 2020, CARRILLO, 2021). Diante da falta de conclusões sobre a compreensão da cinética imunológica, é importante a produção de novas pesquisas para a investigação da cinética de anticorpos, permitindo uma avaliação da magnitude e da duração das respostas das imunoglobulinas e seu papel na proteção contra a Covid-19 e em uma possível reinfeção.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Origem da doença Covid-19

A cidade de Wuhan, capital da Província de Hubei na China, é considerada um importante centro com alto nível de desenvolvimento e possui mais de 11 milhões de habitantes, dos quais 80,49% representam a população urbana. Sua área é composta por indústrias, agricultura, pecuária e pesca, que atraem visitantes e intensificam o turismo local, podendo receber mais de 300 milhões de pessoas ao longo do ano (POPULATIONU.COM, 2022; WUHAN, 2020).

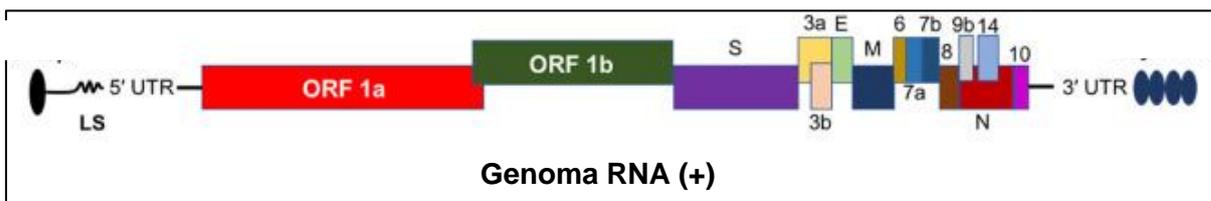
Em 31 de dezembro de 2019, Wuhan foi surpreendida com a notificação de inúmeros casos de pneumonia de etiologia até então desconhecida, provocando um total de 44 casos em apenas 03 dias. As autoridades chinesas agiram rapidamente, e no dia 07 de janeiro de 2020, isolaram a sequência genética do novo vírus. Entre 11 e 12 de janeiro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu informações da Comissão Nacional de Saúde da China de que o surto estaria associado a exposições a um mercado local de peixes e animais selvagens na cidade (OMS, 2020a). Os casos confirmados tinham histórico de viagens à cidade de Wuhan ou contato com moradores ou viajantes. Após 30 dias das primeiras notificações, o número de infecções respiratórias aumentou significativamente na China, para um total de 7.736 casos confirmados e 170 óbitos. O vírus se espalhou para 18 países, e a OMS declarou em 30 de janeiro de 2020 uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (OMS, 2020b, OMS, 2020c).

Após uma intensa investigação, no dia 11 de fevereiro de 2020 a OMS, seguindo as diretrizes previamente desenvolvidas com a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), anunciou o nome do novo vírus, SARS-CoV-2 (do inglês, *Systemic Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) agente causador da doença coronavírus 2019, a Covid-19 (do inglês, *COronaVirus Disease 2019*) (OMS, 2020d). O SARS-CoV-2 se propagou de forma rápida e intensa, em 11 de março de 2020, um total de 117 países já havia registro de casos da Covid-19, e diante do alto número de infectados e da gravidade da doença, a OMS decretou a situação como pandemia (OMS, 2020f).

### 2.1.1. Características do agente etiológico da Covid-19

O vírus SARS-CoV-2 é membro da família *Coronaviridae*, formado por RNA de fita simples de sentido positivo (+ ssRNA, do inglês *positive-sense single-stranded RNA*) (MASTERS, 2006) e apresenta genoma viral semelhante ao SARS-CoV (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*). Possui sequências terminais de 5' e 3' típicas de  $\beta$ -CoV (betacoronavírus), e regiões de quadros de leitura abertos (*open Reading frames - ORFs*) que são compartilhadas por todos os membros do subgênero Sarbecovirus. A ordem organizacional dos genes (5' a 3') é composta por genes proteicos não estruturais *ORF1a* e *ORF1b*, contendo 16 proteínas não estruturais, seguidas por 13 *ORFs*. Conforme ilustrada na figura 1, as principais proteínas estruturais codificadas pelos genes *spike* (S), *envelope* (E), *matrix* (M) e *nucleocapsídeo* (N), dispostos em uma ordem fixa: *ORFs 1a e 1b*, *Spike*, *ORF3a*, *Envelope*, *Matrix*, *ORF6*, *ORF7a*, *ORF7b*, *ORF8*, *Nucleocapsídeo* e *ORF10* (WU *et al*, 2020, ZHANG; HOLMES, 2020 *apud* NAQVI, 2020) (Figura 1).

**Figura 1** - Representação de mRNA do SARS-CoV-2, com organização do genoma em 5' e 3' UTR, composto por ORF1a, ORF1b, Spike (S), ORF3a, Envelope (E), Matrix (M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, Nucleocapsídeo (N) e ORF10 (Modificado).

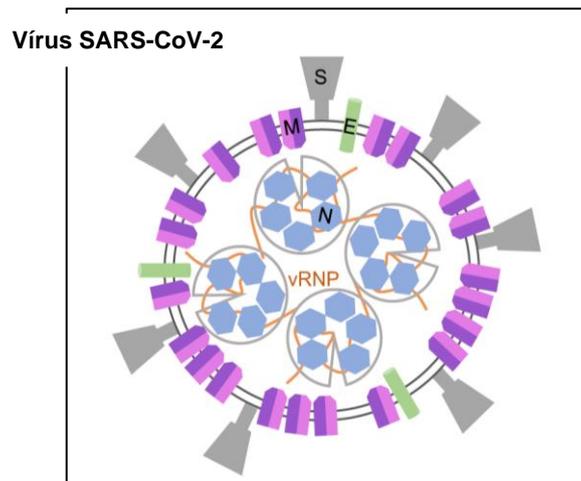


Fonte: (ZHANG; HOLMES, 2020 *apud* NAQVI, 2020).

A proteína matricial (M) do coronavírus é a proteína estrutural mais abundante e indispensável para montagem do vírus, consiste em três hélices transmembranares e um domínio C-terminal que é exposto ao citoplasma (ZHANG *et al.*, 2022), enquanto o envelope (E) é um pequeno polipeptídeo reconhecido como o menor componente viral (MASTERS, 2006) que envolve o nucleocapsídeo (N), formado pela associação do capsídeo com o RNA viral. A glicoproteína da superfície

pico ou ‘*Spike*’ (S) medeia a entrada do vírus nas células respiratórias humanas (LI, 2016) (Figura 2).

**Figura 2** - Visão esquemática do vírus SARS-CoV-2. Quatro proteínas estruturais, M, N, S e E e RNA genômico (Modificado).

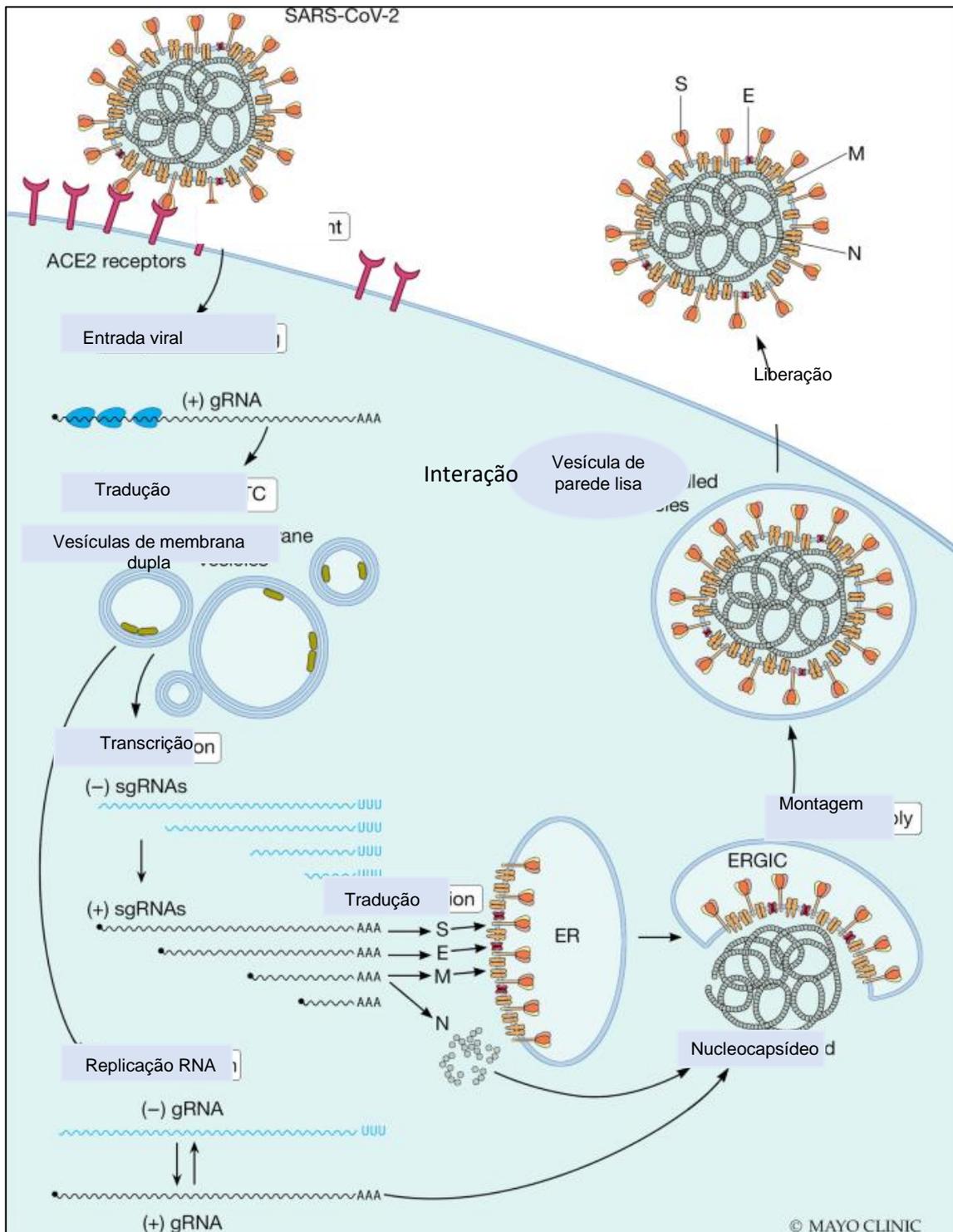


Fonte: (ZHANG *et al.*, 2022).

A entrada do vírus acontece a partir da interação entre o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *Spike* com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2, do inglês, *Angiotensin Converting Enzyme 2 - ACE2*) considerada o receptor primário do SARS-CoV-2 (LI, F., 2016; MORTAZ, 2020). A proteína ‘S’ facilita a entrada viral na célula hospedeira, sendo composta por duas subunidades S1 e S2. A subunidade 1 contém o RBD, responsável pela ligação inicial da célula hospedeira através do receptor ECA2, enquanto a subunidade 2 promove a fusão do vírus a partir da ação da transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2, do inglês, *Transmembrane protease, serine 2*) (HOFFMANN, 2020; KIRCHDOERFER, 2016).

A TMPRSS2 cliva-se para o *priming* de proteína S, levando à fusão da membrana celular. Dentro da célula, o RNA do SARS-CoV-2 é liberado no citoplasma para o processo de tradução e replicação. As proteínas virais traduzidas são então montadas no retículo endoplasmático (RE) para formar os novos vírus. A proteína M promove curvatura e se liga ao nucleocapsídeo, enquanto a proteína E auxilia na montagem, e liberação viral do sistema de membrana de Golgi por exocitose para o compartimento extracelular (KHADKE *et al.*, 2020; PERICO, 2021) (Figura 3).

**Figura 3** - Representação esquemática da entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira e a replicação viral.



Fonte: (KHADKE *et al.*, 2020).

O vírus SARS-CoV-2 tem como principal alvo predominante o sistema respiratório superior, caracterizado como *locus* de infecção original e possível reservatório para disseminação entre os indivíduos, conseqüente à elevada expressão dos receptores de entrada viral, a ECA2 e a TMPRSS2, nas células epiteliais nasais (SUNGNAK, 2020).

Estudos mostram a presença de ECA2 e TMPRSS2 em diferentes tecidos do sistema respiratório, como nos pneumócitos tipo II, células ciliadas (ZIEGLER, 2020), na mucosa oral, nasofaringe (HAMMING, 2004; SCIALO, 2020; XU, 2020) em tecidos gastrointestinais, como no endotélio de vasos do estômago, intestino delgado e cólon, tecidos renais e cardiovasculares, e moderada expressão no sistema nervoso central e tecidos linfoides (HARMER, 2002; HAMMING, 2004). Segundo ZHUANG *et al.* (2020), a infecção pelo SARS-CoV-2 pode regular o receptor celular ECA2, induzindo positivamente seus níveis de expressão para facilitar a infecção, assim como, também pode ser estimulada por citocinas inflamatórias como Interferons (IFNs), que potencializam a infecção e a "tempestade de citocinas" causada pelo SARS-CoV-2, provocando danos aos tecidos e podendo acelerar a propagação do vírus.

### 2.1.2. Transmissão do vírus SARS-CoV-2

A transmissão do SARS-CoV-2 acontece através de contato direto, indireto ou por meio de gotículas respiratórias ou partículas de aerossol de uma pessoa infectada, eliminadas por tosse e espirro que podem atingir a boca, nariz ou olhos, principalmente quando se encontra a menos de 01 metro de distância de outra, podendo resultar em infecção (BRASIL, 2022a). As gotículas respiratórias têm >5-10 µm de diâmetro, enquanto as gotículas <5 µm de diâmetro são referidas como núcleos de gotículas ou aerossóis (OMS, 2014e). Os aerossóis são pequenos o suficiente para permanecerem suspensos no ar, podendo ser inalados em curtos e longos intervalos por uma pessoa suscetível, ou se acumular em espaços mal ventilados (OPAS, 2021a).

Essas gotículas respiratórias ou aerossóis expelidos por indivíduos infectados podem contaminar superfícies e objetos, criando fômites, formando uma via de transmissão indireta a partir do contato imediato com superfícies ou em objetos contaminados com o vírus de uma pessoa infectada, se em seguida tocar a boca,

nariz ou olhos (OPAS, 2020b). Estudos mostram a detecção do RNA do vírus SARS-CoV-2 através do teste molecular Transcrição Reversa – Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) em diferentes tipos de superfícies porosas e não porosas, em períodos que variam de horas a dias (DOREMALEN; BUSHMAKER, 2020, MARQU`ES; DOMINGO, 2021; RAWLINSON; CIRIC; CLOUTMAN-GREEN, 2020), dependendo da temperatura e umidade do ambiente, particularmente em locais internos com pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 (BIRYUKOV, 2020).

Embora o risco de transmissão por fômite seja considerado geralmente baixo (TODT, 2021), estudos mostram que os ambientes hospitalares que possuem um alto número de pacientes sintomáticos com infecção ativa, expelindo alta carga viral, podem aumentar o risco de contaminação se comparado com a situação da comunidade fora do ambiente hospitalar (MODY, 2021; SILVA, 2022). No estudo apresentado por TAN *et al.* (2020) em um Hospital terciário de Wuhan, durante o período de 02 de fevereiro a 30 de março de 2020, a partir da análise de 355 amostras de swab de superfícies coletadas, mostraram uma alta taxa de contaminação em superfícies de alto toque perto de pacientes graves/críticos se comparado àquelas superfícies próximas a pacientes leves.

Por outro lado, Xiang Ong *et al.* (2020) analisaram 03 pacientes internados em salas de isolamento em Cingapura, entre 24 de janeiro a 04 de fevereiro de 2020. As amostras foram coletadas em 05 dias durante o período de 02 semanas e apresentaram uma extensa contaminação ambiental proveniente de 01 paciente com sintomas leves, com detecção do RNA viral na superfície do vaso sanitário, superfície interna da pia, maçaneta da porta e interruptores. Outro estudo realizado em Cingapura no ano de 2020, mostra a análise em três salas de isolamento de infecção na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 27 áreas de isolamento na enfermaria geral em pacientes com infecção confirmada por RT-PCR nas 72 horas anteriores, no qual 07 estavam assintomáticos e 23 sintomáticos no momento da amostragem ambiental. Os resultados evidenciaram que o piso apresentou maior probabilidade de contaminação, seguido pelo respiradouro de exaustão de ar, corrimão da cama e armário de cabeceira. A contaminação do assento sanitário e do botão de descarga automática do vaso sanitário foi detectada em 05 das 27 áreas de isolamento, e não foi detectada contaminação superficial em nenhuma das três salas de UTI (CHIA, 2020). Os dados mostram resultados de superfícies ambientais

e equipamentos expostos a pacientes naive, ou seja, que não tiveram contato prévio com vírus ou com a vacina contra a Covid-19.

### 2.1.3. Período de incubação do vírus SARS-CoV-2

Após a exposição ao SARS-CoV-2, o período médio de incubação que se refere ao tempo em dias entre a infecção e o início dos sintomas e sinais da COVID-19, tem se mostrado bastante variável (QIN J. *et al*, 2020). É estimado um período de incubação na faixa entre 02 e 14 dias, com tempo médio de incubação de aproximadamente 05 dias, e até 14 dias para o início dos sintomas após a infecção pelo SARS-CoV-2 (LAUER, 2020, LINTON, 2020, ZHU, 2021; QIN, J. *et al*, 2020). Uma meta-análise incluindo 42 estudos que relataram a média do período de incubação de indivíduos com diagnóstico confirmado da Covid-19 entre janeiro e maio de 2020, mostrou período de incubação média agrupada de 6,2 (IC95% 5,4 a 7,0) dias e sugere que o período de incubação difere conforme a heterogeneidade da população de acordo com o sexo e a idade (DHOUIB, 2021).

Esta heterogeneidade pode levar a período de incubação prolongado, superior a 14 dias, e são descritos em diferentes estudos. Zhang *et al.* (2021) observaram 2196 casos notificados na província de Hubei, entre o período de 20 de janeiro de 2020 a 14 de agosto de 2020. Entre os casos, 268 (10,2%) apresentaram período de incubação prolongado > 14 dias e observaram nas amostras, que idosos e a forma menos grave da doença pareciam ter um período de incubação mais longo. Em outro estudo, DU *et al.* (2021), apresentaram um período de incubação de 27 dias em um paciente de 70 anos do sexo masculino, com diagnóstico positivo para Covid-19 em abril de 2020. Um período de incubação de pelo menos 38 dias em um indivíduo do sexo masculino, com 50 anos, foi apresentado por Wang *et al.* (2021) considerando o período de infecção de 21 de janeiro a 27 de fevereiro de 2020, após a exposição a pessoas contaminadas por SARS-CoV-2. Segundo Wang *et al.* (2020), o longo período de incubação estaria associado a exposição à uma virulência fraca do tipo SARS-CoV-2, representando uma menor ameaça aos infectados e causando sintomas leves, em contrapartida, as pessoas carregariam o vírus por mais tempo sem perceber e, portanto, transmitiriam a outros inadvertidamente.

Apesar das diferentes estimativas, a OMS recomendou em 2020 a quarentena como medida para restringir a circulação de pessoas que foram expostas a Covid-19 (CDC, 2021a), considerando a duração de 14 dias a partir do último contato com o caso confirmado ou provável da Covid-19 com o objetivo de minimizar o risco de transmissão do SARS-CoV-2 (BRASIL, 2022b), e esta prática clínica de duração de quarentena foi mantida na maioria dos países (DU, 2021). Contudo, com o passar do tempo e o maior entendimento sobre a transmissão do vírus, foram propostas mudanças e segundo orientações do CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças), a quarentena pode ser reduzida para 07 dias se o indivíduo for testado a partir do 5º dia do último contato e tiver resultado negativo e não apresentar sintomas no período (CDC, 2022b).

#### *2.1.4. Patogenicidade do vírus SARS-CoV-2*

A infecção ao SARS-CoV-2 acomete pessoas de todas as idades e pode causar diferentes manifestações clínicas. Em 2020, os portadores sintomáticos frequentemente relatavam manifestações clínicas que incluíam febre, tosse, fadiga, dispneia, dor na orofaringe, cefaleia, sintomas gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia e anorexia (ZHANG *et al*, 2020; PAN, 2020; WANG *et al*, 2020), assim como, alterações gustativas (disgeusia/ ageusia) e olfativas (hiposmia/anosmia), como a perda da capacidade para sentir sabor e cheiro, respectivamente (GIACOMELLI, 2020; ELIEZER, 2020).

A detecção de casos baseados em sintomas e realização de testes foram usados inicialmente como medida de intervenção para controle e orientação para isolamento e quarentena (GANDHI; YOKOE; HAVLIR, 2020), no entanto, indivíduos assintomáticos que não desenvolvem os sintomas, mas apresentam resultados positivos de RNA viral ou do teste de anticorpos, causaram preocupação nas autoridades de saúde pública, por serem fontes potenciais de infecção e apresentarem diferenças com outras infecções virais (ROTHER, 2020, YAN BAI, 2020; RUIQI REN, 2021). Diferente do SARS-CoV-2, pacientes infectados pelo vírus influenza, assintomáticos ou paucissintomáticos apresentam uma menor excreção viral do que pessoas sintomáticas, diminuindo o risco de transmissão (IP, 2016, PATROZOU; MERMEL, 2009). Segundo CANINI *et al.* (2016) a presença de sintomas está diretamente associada à infecciosidade, e apesar da dinâmica da

infecção e dos sintomas ser dependente da patogenicidade da cepa viral, bem como da imunidade pré-existente associada à exposição e vacinação passadas à gripe, apenas 20% dos indivíduos assintomáticos ou paucissintomáticos são considerados altamente infecciosos.

À medida que o vírus SARS-CoV-2 se espalha entre as pessoas e o material genético do vírus sofre mutações, surgem novas variantes em diferentes partes do mundo (OMS, 2021g), levantando a hipótese de que os perfis de sintomas podem diferir de acordo com a variante e a localização geográfica (KADIRVELU, 2022 *apud* MAHASE, 2021, CDC, 2022c). Uma pesquisa global envolvendo 175.566 mil pessoas de 190 países diferentes que responderam a um questionário sobre sintomas da Covid-19 mostrou que os sintomas variavam com base na doença crônica subjacente e na localização geográfica, indicando que aspectos culturais, comportamentais e geolocalização sejam investigados (KADIRVELU, 2022). De acordo com uma metanálise envolvendo 06 estudos realizados na China e 07 estudos de outros países do mundo (Coreia do Sul, Singapura, Austrália, Canadá, Taiwan, Itália e Estados Unidos da América) com pacientes infectados por SARS-CoV-2 até 20 de março de 2020, mostraram que pacientes na China têm uma proporção maior de febre, tosse e falta de ar em comparação com pacientes fora da China, enquanto pacientes fora da China apresentaram uma proporção significativamente maior de casos de diarreia, sugerindo que os resultados contrastantes dos sintomas na população avaliada poderiam estar associado a heterogeneidade nas características dos pacientes, tais como condições ambientais e sociais (AHMED; ALI; HASAN, 2020). Sendo assim, pessoas em diferentes locais e culturas podem perceber os sintomas de forma diferente, e o uso de critérios de sintomas imprecisos poderia enviesar quaisquer estimativas de prevalência, levando a uma sub-representação de casos positivos de Covid-19 e dificultando as medidas de controle e gerenciamento da pandemia (KADIRVELU, 2022).

Além disso, a Covid-19 é considerada uma doença viral sistêmica, pois pode afetar sistemas de órgãos importantes, como o hepatobiliar, cardiovascular, renal e sistema nervoso central, causando uma condição grave da doença (LEUNG, 2020a, CASCELLA, 2022). Apesar de ainda não ter identificado quais seriam os fatores que levariam à forma grave, algumas situações foram apontadas inicialmente como agravante do risco. Dentre elas, indivíduos com idade superior a 60 anos, portadores de doenças crônicas (LEUNG, 2020b, ZHANG *et al*, 2020), imunossuprimidos,

portadores de neoplasias, doenças hematológicas e cromossômicas com estado de fragilidade imunológica, são considerados mais propensos à forma grave da doença e apresentam alto risco de mortalidade (CDC, 2021d *apud* BRASIL, 2022a, CHEN *et al*, 2020, ZHANG *et al*, 2020). Esta condição pode ser alterada através do desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, que tem o intuito de induzir uma resposta imune contra um antígeno (CALLAWAY, 2020) desencadeando respostas imunes inatas e de células T de memória ao longo do tempo (GUIMARÃES, 2015).

As vacinas se tornaram uma ferramenta para superação da pandemia, estudos comprovam que pessoas vacinadas apresentam menor carga viral, reduzido risco de transmissão, menos sintomas, menores medidas de inflamação sistêmica e conseqüentemente são menos propensas a desfechos moderados ou graves após a infecção pelo SARS-CoV-2 (ABU-RADDAD, 2022; CHIA, 2022). Segundo o CDC, pessoas totalmente vacinadas (14 ou mais dias após a 2ª dose) reduzem em 91% o risco de infecção, e nos indivíduos parcialmente vacinados (14 ou mais dias após a 1ª dose a 13 dias após a 2ª dose) o risco de infecção é reduzido em 81% (CDC, 2021e).

## **2.2 Resposta imunológica ao vírus SARS-CoV-2**

O sistema imunológico é amplamente dividido no sistema imunológico inato e no sistema imunológico adaptativo, apresentando diferentes componentes e funções, que atuam todos juntos e coinfluenciando suas ações e expressões (SETTE; CROTTY, 2021). A imunidade inata é considerada a primeira linha de defesa do organismo, desempenhando papel fundamental no combate à infecção nas fases iniciais antes que as respostas imunes adaptativas ocorram (VALSECCHI, 2022). Nesta etapa, as células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células NK dão início à resposta imune (GU, 2022). A imunidade adaptativa é fundamental para o controle da infecção e consiste em três tipos principais de células: células B que produzem anticorpos, células T CD4 que possuem uma gama de funcionalidades auxiliares e efectoras e células T CD8 que são capazes de destruir células infectadas (SETTE; CROTTY, 2021).

Após a endocitose da partícula viral SARS-CoV-2 nas células infectadas, o mecanismo da resposta imunológica inicia com a replicação viral dentro das células, os receptores de reconhecimento padrões (PRRs, do inglês, *Pattern Recognition*

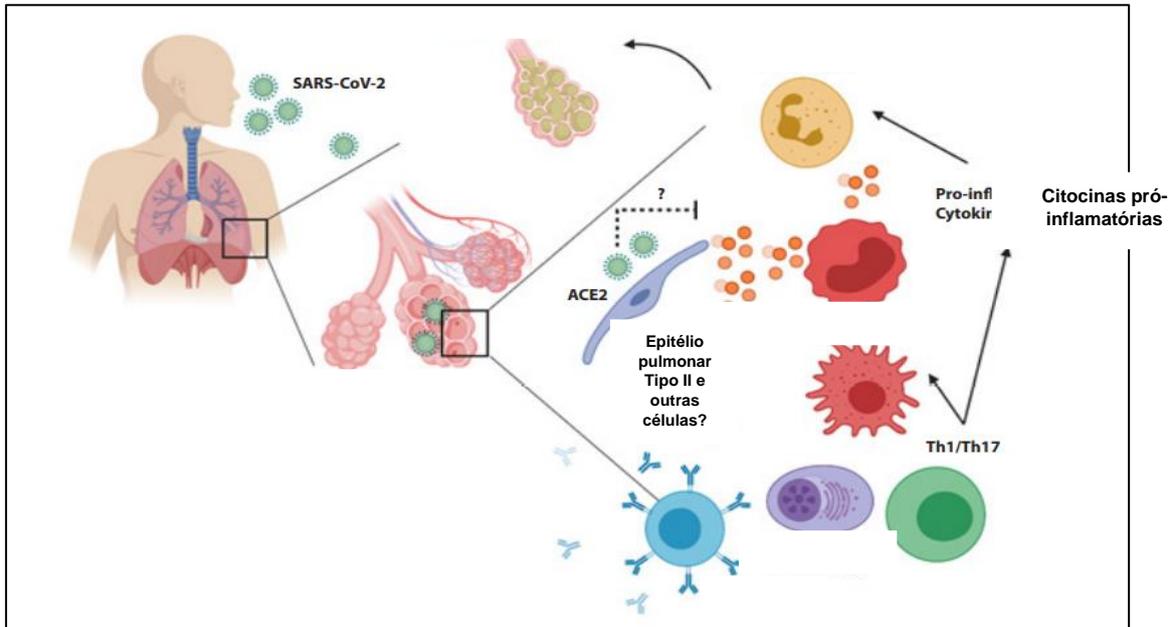
*Receptors*) são apresentados a neutrófilos para reconhecimento dos patógenos invasores, detectando padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs, *Pathogen-associated molecular pattern*). O RNA endossomal será reconhecido por um subconjunto de PRRs, os receptores *Toll-Like* (TLR's), TLR3 e TLR7, encontrados nas superfícies das células humanas. Este evento de reconhecimento leva à ativação dos fatores de transcrição, o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e fator de transcrição de resposta ao fator 3 (IRF3), acompanhadas por sua translocação nuclear. Nos núcleos, esses fatores de transcrição induzem a expressão de citocinas antivirais interferons tipo I e tipo III (IFN-I e IFN-III) e outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 e IL-6 (DE WIT, 2016; IWASAKI, MEDZHITOV, 2004 *apud* BORTOLOTTI, 2021; CUI; TAN; FAN, 2021; PERICO, 2021).

A expressão de citocinas pró-inflamatórias e interferon tipo I (IFN- $\alpha/\beta$ ) atuam para limitar a replicação e a disseminação viral, inibindo a propagação da infecção (LE BOM; TOUGH, 2002). O recrutamento de neutrófilos e monócitos/macrófagos ao local de infecção resultam em hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias, caracterizando uma resposta hiperinflamatória da doença Covid-19 (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020). O aumento dessas células imunes inatas leva ao recrutamento de leucócitos, intensificando a resposta inflamatória local, evento conhecido como tempestade de citocinas, podendo trazer consequências aos hospedeiros infectados pela Covid-19, com manifestações na imunopatologia pulmonar, incluindo pneumonia ou síndrome respiratória aguda grave (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

As células hospedeiras infectadas desencadeiam uma resposta imune adaptativa celular e humoral, com a ativação de células dendríticas e Linfócitos T, respectivamente, incluindo células T CD4 e T CD8 que desempenham um papel importante nesta defesa contra o vírus (MORTAZ, 2020). A resposta funcional da célula T CD4 contra SARS-CoV-2 foi identificada como uma clássica resposta tipo 1 (Th 1), contra a proteína S, M e a proteína N. Respostas adicionais de células T CD4 foram encontradas para atingir *NSP3*, *NSP4*, *ORF3a* e *ORF8* em pacientes com Covid-19 (GRIFONI, 2020). As células T CD4 estimulam as células B a produzirem anticorpos específicos do vírus, e aumentam as respostas de células T CD8 e NK, que atuam com ação citotóxica direta nas células infectadas promovendo sua

destruição (MORTAZ, 2020, LARENAS-LINNEMANN, 2020, LIU *et al*, 2017, PERICO, 2021) (Figura 4).

**Figura 4** - Resposta imunológica durante infecção do SARS-CoV-2 (Modificado).



Fonte: (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

Em pacientes graves com a Covid-19 foram encontrados maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) e quimiocinas (IL-8) em comparação com indivíduos com a doença leve. Também foi observado que o vírus pode danificar linfócitos T, promovendo o consumo de células T CD 4 e T CD8, resultando em respostas inflamatórias agravadas e na produção de uma tempestade de citocinas, causando danos aos tecidos, e podendo eventualmente levar à linfopenia (QIN *et al*, 2020; PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020; WANG *et al*, 2020, XIONG, 2020; TOOR, 2021).

Tanto a resposta imune humoral quanto a resposta imune celular são capazes de desenvolver células de memória produtoras de anticorpos neutralizantes que reconhecem o patógeno e, no caso de uma nova exposição, ative a resposta imune antes que uma nova infecção se estabeleça (SILVA, 2020). Segundo DAN *et al*. (2021), indivíduos com Covid-19 que realizaram amostras sanguíneas no intervalo entre 06 e 240 dias após o início dos sintomas apresentaram detecção de títulos de anticorpos neutralizantes IgG (RBD) anti-SARS-CoV-2 de 20 a 240 dias, células B de memória específica do IgG Spike detectadas por 06 meses, células T CD8 de

memória SARS-CoV-2 no tempo  $\geq$  06 meses e respostas de células T CD4 de memória SARS-CoV-2 circulantes em 01 mês após início dos sintomas.

Possíveis mecanismos de proteção imunológica contra o vírus SARS-CoV-2 podem variar com base na cinética relativa das respostas de memória imune e infecção e a heterogeneidade é uma característica central da memória imunológica para este vírus (DAN, 2021). Segundo Sette E Crotty (2021), essa variação pode ocorrer de pessoa para pessoa, em razão do alto grau de diversidade imunológica dos seres humanos, sendo importante considerar a heterogeneidade da doença, já que não há cenário em que 100% das pessoas respondam a uma infecção viral de forma idêntica.

Além disso, o vírus SARS-CoV-2 tem alterado continuamente o seu genoma através de mutações ou recombinações virais (HARVEY W. T., et al, 2021) representando um risco maior para a saúde pública global. As variantes de preocupação - Alpha, Beta, Gamma, Delta – (OMS, 2021) estão associadas ao aumento da transmissibilidade, maior gravidade da doença e redução considerável na atividade neutralizante provocada por infecção prévia ou vacinação (YUN NOH, et al 2022). Segundo Harvey *et al.* (2021) é importante manter o rastreamento da evolução antigênica dos vírus, visto que as variantes antigenicamente diferentes continuarão a surgir, sendo necessário coletar rotineiramente amostras de soro de indivíduos vacinados e de indivíduos que foram infectados com variantes circulantes de sequência conhecida. Dessa forma, contribuirá para o desenvolvimento de intervenções capazes de prevenir a transmissão de diversas variantes do SARS-CoV-2, incluindo reforços de vacinas que confirmam maior proteção contra linhagens do vírus ou tecnologias capazes de provocar ou fornecer anticorpos amplamente neutralizantes (GARCIA-BELTRAN, 2021; LUCAS, 2021).

### **2.3 Produção de anticorpos contra antígenos**

Anticorpos ou imunoglobulinas são produzidos por células plasmáticas que se desenvolvem a partir de células B, integram o sistema imunológico adaptativo humoral (LEBIEN; TEDDER, 2008) e são capazes de neutralizar ou eliminar os microrganismos, impedindo o acesso e colonização às células hospedeiras e tecidos conjuntivos, para que uma infecção não se estabeleça (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O sistema imune tem potencial de produzir anticorpos contra uma variedade de antígenos estranhos expostos ao longo da vida e são divididos em cinco isótipos ou classes – Imunoglobulina de classe A (IgA), Imunoglobulina de classe D (IgD), Imunoglobulina de classe E (IgE), Imunoglobulina de classe G (IgG) e Imunoglobulina de classe M (IgM) – e desempenham funções únicas especializadas quando secretados (PARHAM; PETER, 2011, BLACK, 1997, ISHIZAKA; ISHIZAKA; HORNBROOK, 1996).

A IgM secretada é um pentâmero, com 10 sítios de ligação ao antígeno e atua como receptor de antígenos de células B imaturas e como um potente ativador de complemento após a infecção. Em infecções virais, é considerada a primeira classe de anticorpos produzidos e possui meia-vida sérica de 05 dias (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). É particularmente eficiente em causar a lise de microrganismos, permitindo a destruição ou o despejo fagocítico de organismos no início da infecção, quando a afinidade da resposta imune humoral ainda está se desenvolvendo (LU, 2018, BOES, 1998, ISHIZAKA; ISHIZAKA; HORNBROOK, 1996).

O anticorpo IgA secretado é um dímero, possui 04 sítios de ligação ao antígeno e é produzido nos tecidos linfóides das mucosas, sendo considerado a principal imunoglobulina das secreções mucosas (KUMAR, 2020, TOMASI, ZIGELBAUM, 1963), dominante nas secreções do corpo como lágrimas, saliva e leite e nos tratos respiratório e intestinal. Sua concentração no plasma é equivalente a cerca de um quinto da IgG (THE IMMUNOGLOBULINS, 1970, MACPHERSON, 2008), e diferente da IgM, a imunoglobulina IgA não atua como ativador de complemento e a interação diferencial destas moléculas com várias células leva à sua distribuição seletiva em fluidos corporais, e possivelmente a diferenças em suas funções de efeito na defesa do sistema imunológico (WOOF; KERR, 2006).

Por outro lado, o anticorpo IgG é encontrado no soro humano e é considerado um importante mediador da resposta imune humoral (THOMSON, 2016). Possui meia-vida incomumente longa de horas a dias no sangue, devido a um mecanismo especial envolvendo um receptor Fc neonatal, expresso na placenta e em outros tipos de células agindo como protetor de catabolismo intracelular (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015), e destaca por sua capacidade de reagir com capacidade solúvel para se fixar em mastócitos e possivelmente em outros componentes teciduais (ISHIZAKA; ISHIZAKA; HORNBROOK, 1996).

Após a exposição subsequente de antígeno, as células B sofrem uma troca de isótipo do IgM, resultando na produção de IgG, IgD, IgE ou IgA (HODGKIN, LEEFL, LYONS, 1996). Este processo corresponde a comutação sequencial de isótipos de imunoglobulina (Ig) de célula B induzida pela combinação de membranas plasmáticas de células T ativadas e linfocinas derivadas de células T, como interleucinas (IL's) (HODGKIN; CASTLE; KEHRY, 1994, HODGKIN, 1990).

Segundo Hodgkin, Leefl e Lyons (1996) a célula T ajuda a iniciar um programa de comutação de isótipo que requer uma série de ciclos de divisão celular. Esta hipótese foi mostrada a partir da análise do curso temporal das células B estimuladas (Th1 e Th2) por sobrenadante de células em cultura contendo IL-4 e IL-5, e foram observados padrões distintos de associação entre o número de ciclo de divisão e expressão da superfície celular. A IgD foi inicialmente expressa com um nível elevado em células não divididas, no entanto, diminuiu para níveis baixos em duas etapas ligadas à divisão celular. A IgM seguiu uma expressão diferente, apresentando inicialmente níveis elevados, diminuindo a expressão em torno de cinco a seis ciclos de divisão celular. Enquanto, a expressão de IgG mostrou uma relação notável com o número de ciclos de divisão celular após a estimulação, mostrando expressão negativa até o terceiro ciclo de divisão e após novos ciclos a proporção de células IgG se tornou positiva e elevada.

Este comportamento de comutação sequencial de isótipo, já havia sido apresentada por Hodgkin, Castle e Kehry (1994), a partir da caracterização das propriedades da resposta celular B submetidas a um número limitado de estimulação de divisão celular, no intervalo entre 02 e 05 dias em análise de cultura. Foram observadas a presença da IgM em cultura até 03 dias, e detecção de 30% das células viáveis no 5º dia da cultura. A secreção da IgG apareceu 12 a 24 h após a secreção de IgM e a presença de linfocinas antes e durante a proliferação de células B mostraram-se necessárias para a diferenciação e comutação sequencial de isótipos. Segundo Coffman, Leberman e Rothman (1993), a consequência dessa diferenciação celular irreversível é a produção de anticorpos que possuem a mesma especificidade de antígeno, mas apresentam diferentes funções.

#### **2.4 Cinética de anticorpos após infecção ao coronavírus incluindo o SARS-CoV-2**

Na tentativa de compreender a imunidade humoral em pacientes acometidos pela Covid-19, pesquisadores buscaram avaliar a cinética de anticorpos baseado no perfil de resposta apresentada em indivíduos com a infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), a fim de analisar se apresenta comportamento semelhante ou padrão de resposta diferente.

De acordo com pesquisas anteriores presentes na literatura, os anticorpos IgM específicos para o vírus SARS-CoV apresentam soroconversão durante a fase convalescente aguda ou precoce e posteriormente diminuem até o total desaparecimento. Tal comportamento foi mostrado por LI, GANG *et al.* (2003), cujo anticorpos IgM foram detectados na 2ª semana após o início dos sintomas em 16 de 20 pacientes infectados, atingindo um pico e em seguida diminuindo, permanecendo detectáveis até a 12ª semana. Assim, como no estudo de CHEN, W. *et al.* (2004), os anticorpos IgM anti-SARS-CoV foram detectáveis na 1ª semana após o diagnóstico em mais da metade de 135 pacientes analisados, com posterior aumento até um mês após o diagnóstico e declínio a partir da 5ª semana, tornando-se indetectáveis após 11 semanas.

A cinética de anticorpos IgA em pacientes com diagnóstico positivo MERS-CoV e SARS-CoV também apresentaram comportamentos similares com a detecção precoce no intervalo entre 02 a 03 semanas após o início dos sintomas, atingindo um ápice e posterior declínio (MIN *et al.*, 2016; WOO, P. C. Y, *et al.*, 2004). Em contrapartida, MIN *et al.* (2016) observaram o aumento gradual de níveis séricos de IgG anti-MERS-CoV a partir da 2ª semana após o início dos sintomas em 14 pacientes com diagnóstico positivo e detecção de anticorpos IgG a longo prazo. No estudo realizado por CORMAN (2016), os anticorpos IgG anti-MERS-CoV soroconverteram na 1ª semana após o diagnóstico em 12 de 34 pacientes, e os níveis séricos aumentaram a partir da 2ª semana (CORMAN, 2016). PARK *et al.* (2015) também mostraram a detecção da IgG em 12 dos 17 pacientes diagnosticados com MERS-CoV na 3ª semana após início dos sintomas e CHEN, W. *et al.* (2004), observaram soroconversão positiva de IgG em 100% após um mês do início dos sintomas, mantendo-se superior à da IgM, estando presente em todos os pacientes mesmo após o intervalo de 11 semanas (CHEN *et al.*, 2004).

Conforme podemos observar nos estudos citados (MIN, 2016, CHEN *et al.*, 2004; CORMAN, 2016; PARK, 2015), o anticorpo IgA e IgM em infecções virais

SARS-CoV e MERS-CoV, podem persistir por um tempo muito menor do que o anticorpo IgG e esta produção prolongada pode sugerir que o anticorpo IgG não só desempenha um papel principal na resposta imune humoral contra a infecção, mas também exerça ações cruciais na limpeza do resíduo de focos de vírus na fase de recuperação (CHEN *et al*, 2004).

A relação entre gravidade e aumento de níveis séricos de anticorpos também foram alvo de estudos dos pesquisadores, visto que pacientes mais graves podem apresentar níveis de anticorpos mais altos e mais prolongados se comparados a pacientes com sintomas leves ou assintomáticos (MIN, 2016; MYOUNG-DON OH, 2016; ALSHUKAIRI, 2016; CHOE, 2015; SHIN, 2019). Segundo o estudo apresentado por SHIN *et al.* (2019), com 27 pacientes infectados por MERS-CoV na Coreia do Sul, os anticorpos IgM e IgG anti-MERS-CoV não foram detectados nos pacientes nas primeiras 02 semanas, exceto em 01 caso de doença grave. Já na fase convalescente, entre 02 e 05 semanas após o início dos sintomas, os pacientes com doença grave e moderada desenvolveram resposta IgM e IgG, sugerindo que quanto mais grave a doença, maior a resposta de anticorpos detectada em pacientes a longo prazo.

No estudo de Alshukairi *et al.* (2016) com 09 profissionais de saúde infectados pelo MERS-CoV em Jeddah, Arábia Saudita, a análise de teste sorológico pelo método ELISA entre 03, 10 e 18 meses após o início da doença correspondente ao primeiro RT-PCR positivo, mostrou a detecção de títulos positivos de anticorpos IgG anti-MERS-CoV por 03 meses em 03 pacientes com pneumonia mais leve sem necessidade de cuidados intensivos, enquanto 02 pacientes com pneumonia grave tiveram os maiores títulos de anticorpos IgG detectados entre todos os pacientes e permaneceram positivos quando testados até 18 meses. Os demais que permaneceram assintomáticos ou mantiveram a função do trato respiratório superior não apresentaram respostas de anticorpos detectáveis, sugerindo que a longevidade da resposta de anticorpos IgG anti-MERS-CoV estaria relacionada com a gravidade da doença. Assim como Choe *et al.* (2015) também detectaram respostas robustas de anticorpos IgG anti-MERS-CoV por 01 ano em sobreviventes que apresentaram a doença grave da Covid-19.

Em relação a resposta de anticorpos em pacientes acometidos pela Covid-19, dados relevantes mostraram respostas cinéticas de anticorpos IgA e IgM com tempo médio de soroconversão entre 04 e 06 dias após o início dos sintomas (MA, 2020),

podendo variar em função do tempo. No estudo de ZHAO *et al.* (2020) o tempo médio para soroconversão do anticorpo IgM foi de 12 dias. Também foi observada uma resposta imune humoral precoce do anticorpo IgG entre o intervalo de 05 a 10 dias após o início dos sintomas (SUTHAR, 2020; MA, 2020), até soroconversão com tempo médio de 14 dias (ZHAO, 2020). Entretanto, LONG *et al.* (2020) observaram três tipos de soroconversão: soroconversão síncrona de IgG e IgM (09 pacientes), soroconversão de IgM mais precoce que a de IgG (07 pacientes) e soroconversão de IgM posterior à de IgG (10 pacientes).

Alguns estudos evidenciaram que a infecção ao SARS-CoV-2 tem se mostrado bastante dependente da forma clínica dos pacientes, com a presença de níveis de anticorpos IgA e IgG maiores em indivíduos menos graves, sugerindo que a ausência de resposta humoral precoce em indivíduos graves estaria associada a uma carga viral mais alta no trato respiratório, levando ao pior prognóstico no paciente (FOURATI *et al.*, 2020). Entretanto, LONG *et al.* (2020) encontraram títulos maiores de anticorpos IgM e IgG em pacientes com classificação grave da doença Covid-19, quando comparado aos pacientes do grupo não grave. Assim como, Kowitdamrong *et al.* (2020) detectaram níveis de IgA e IgG específicas ao antígeno S1 significativamente mais elevados em pacientes com sintomas graves da doença, enquanto 20% dos pacientes com sintomas leves não apresentaram desenvolvimento de anticorpos IgG, mesmo após 02 semanas do início dos sintomas. Embora a explicação deste achado não esteja totalmente esclarecida, supõe-se que a resposta inflamatória elevada em pacientes graves poderia produzir uma resposta imune mais intensa, incluindo a produção de anticorpos a partir dos linfócitos B (KOWITDAMRONG, 2020).

Com base nos trabalhos avaliados, a resposta de anticorpos contra SARS-CoV-2 se mostra altamente heterogênea entre os indivíduos, e apesar de a memória imunológica ser a fonte de imunidade protetora de longo prazo, ainda não se pode determinar conclusões diretas sobre a imunidade protetora, visto que os mecanismos imunológicos contra o SARS-CoV-2 não estão bem definidos em humanos (DAN, 2021).

#### *2.4.1. Teste imunoenzimático Elisa na detecção de anticorpos*

Para realizar o mapeamento da cinética da resposta de anticorpos anti-SARS-CoV-2, os pesquisadores têm usado testes para medir os níveis de imunoglobulinas gerados (MAXMEN, 2020). O método comumente usado é o ensaio imunossorvente heterogêneo ligado à enzima (ELISA) que mostra reações de antígeno anticorpos a partir da aplicação de enzimas: beta-galactosidase, glicose-oxidase, peroxidase ou fosfatase alcalina (ENGVALL, 2010). É considerado um método sensível, fácil e de baixo custo, com possibilidade de realizar múltiplas análises em um curto período de tempo, oferecendo resultados mais rápidos (AYDIN, 2015). Uma variedade de tipos de ELISA foi desenvolvida para aumentar a especificidade da medição (O'KENNEDY, 1990). Os tipos incluem: método ELISA direto, considerado técnica pioneira capaz de determinar a quantidade de antígeno de alto peso molecular, a partir do revestimento direto na superfície da placa com anticorpo ou antígeno marcado com uma enzima para permitir sua medição, necessita do processo de incubação seguida de lavagem para remoção de antígenos não ligados ou anticorpos do meio. A adição do substrato apropriado ao meio produz um sinal através da coloração que determina a quantidade de antígeno ou anticorpo (ENGVALL, 2010; HORNBECK, 2001).

No método ELISA indireto, o que determina e separa o antígeno a ser medido não é o anticorpo primário, mas sim um anticorpo secundário que é colocado no meio, reconhecendo o complexo antígeno anticorpo produzindo cor e a concentração determinada (AYDIN, 2015). O método ELISA sanduíche realiza o rastreio de anticorpos e é considerado 02 a 05 vezes mais sensível do que todos os outros ELISA's. Neste método a amostra é adicionada aos poços da microplaca revestidos com um anticorpo de captura, depois, a placa é incubada para algum tempo e lavado para remoção dos antígenos não ligados. Após a incubação e lavagem, o substrato enzimático é adicionado ao substrato de enzimas e a sua coloração mostra um resultado positivo, enquanto a falta de coloração indica falta de enzimas, ou um resultado negativo (AYDIN, 2015).

E o método ELISA competitivo que realiza o rastreio de antígenos e anticorpos, com a superfície dos poços sendo revestida por anticorpos específicos de antígenos ou antígenos específicos de anticorpos. A amostra a ser medida são colocados no poço que competem um com o outro para se ligarem ao anticorpo ou

antígeno nos poços. Depois os poços são lavados e é adicionado o substrato enzimático que resulta na coloração permitindo quantificar sua concentração (AYDIN, 2015). Além dos ensaios ELISA especializados usados em ambientes laboratoriais, uma ampla variedade de testes de diagnóstico rápido foi colocada no mercado, desencadeando o questionamento sobre seu uso no atendimento ao paciente ou para triagem em uma instalação de cuidados médicos (GEURTSVANKESSEL, 2020).

Embora a realização de testes para análise sorológica forneça informações sugestivas sobre quais pacientes estiveram expostos ou não ao vírus, a partir da presença ou ausência de anticorpos (AL-TAWFIQ; MEMISH, 2020), a grande variedade de ensaios sorológicos disponíveis requer validação adequada do ensaio antes de decidir sobre a implantação de ensaios para aplicações específicas (GEURTSVANKESSEL, 2020).

Mesmo com o intenso interesse na compreensão das respostas imunes ao COVID-19, ainda não há dados conclusivos para esclarecimento da magnitude e duração das respostas de anticorpos (IgM, IgG e IgA) após infecções ao SARS-CoV-2, visto que estas respostas variam entre diversas populações com diferentes origens genéticas, comorbidades ou condições clínicas (KARACHALIOU, 2021). Sendo assim, é importante o acompanhamento longitudinal para a construção da cinética, a fim de caracterizar a duração das respostas das imunoglobulinas que contribuirão para o planejamento de medidas epidemiológicas, tais como prevenção e controle de possível reinfecção, bem como, no desenvolvimento de estratégias de vacinação (HUANG *et al*, 2020; CARRILLO, 2021).

A análise da resposta dos anticorpos mediante a exposição ao antígeno viral auxiliará na interpretação de dados soro epidemiológicos para definir prevalência e fatores de risco para infecção, entender a patogênese e avaliar um papel potencial para a imunoterapia passiva (PARK, 2015).

## **2.5 Profissionais de Saúde e o combate à COVID-19**

A rápida disseminação da Covid-19 resultou em superlotação nos sistemas de saúde e, devido à falta de preparo, em termos de protocolos de fornecimento de EPI e higiene, bem como uma proporção notável de profissionais menos experientes no

tratamento de doenças infecciosas, tornaram os profissionais de saúde um dos principais grupos de risco para a infecção ao SARS-CoV-2 (POLETTI, 2021).

Profissionais de linha de frente enfrentaram novos desafios para adaptação a um novo ambiente de trabalho, assim como a necessidade em aprender e dominar novos procedimentos técnicos em pouco tempo para o cuidado de pacientes gravemente doentes (LIU, Q. *et al*, 2020). Segundo Bueno-Hernández (2022) e Poletti (2021), os profissionais de saúde que atuaram em áreas de alta exposição viral apresentaram maior incidência de infecção por SARS-CoV-2, no entanto, setores da saúde de baixa e moderada exposição também apresentaram riscos significativos para infecção.

Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, desde a primeira notificação de caso confirmado de Covid-19 no Brasil em 26 de fevereiro de 2020 até o dia 21 de dezembro de 2020, foram notificados no Brasil mais de 1 milhão e 800 mil casos de síndrome gripal suspeitos de Covid-19 em profissionais de saúde, e destes, mais de 429 mil casos foram confirmados para Covid-19. Entre os profissionais com maiores registros de casos confirmados de síndrome gripal por Covid-19 neste período, estiveram os técnicos de enfermagem, enfermeiros, médicos, agentes comunitários de saúde e recepcionista de unidades de saúde (BRASIL, 2020c). Até o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, no dia 10 de dezembro de 2022, já foram confirmados mais de 35 milhões de casos e 690.747 mil óbitos pela Covid-19 no Brasil (BRASIL, 2022d). Segundo o e-SUS Notifica, mais de 1 milhão de casos suspeitos de Síndrome Gripal de Covid-19 foram registrados em profissionais de saúde, e destes mais de 240 mil foram confirmados (BRASIL, 2022e).

Segundo o boletim epidemiológico de 2022, até o 10 de dezembro deste ano, dos 364 profissionais de saúde notificados hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave no país, 21,9,0% (82) evoluíram para óbito, e destes, 81,7% (67) foram causados pela Covid-19. Os dados refletem um recorte dos casos graves nessas categorias, no entanto, não há registros do total de casos graves em profissionais de saúde acometidos pela doença no país (BRASIL, 2022d). Diante das limitações de dados é possível que o número de óbitos por Covid-19 seja maior do que o relatado, principalmente em países com sistemas de registro de morte ou infraestrutura estatística inadequado (OMS, 2021).

Frente aos riscos do atendimento direto em áreas destinadas a pacientes infectados pela Covid-19, a situação causou preocupação aos profissionais de saúde (MARTIN-DELGADO, 2022). O medo e a insegurança tornaram os profissionais de saúde vulneráveis para sintomas de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão (BRAULE PINTO, 2021). Com a pandemia da Covid-19 em curso e novos casos ocorrendo repetidamente, houve consequências psicológicas persistentes de longo prazo e o agravamento constante de sintomas como, cognição e humor mais negativos, causando comprometimento na qualidade de vida no contexto físico, psicológico e social (OUYANG, 2022).

Como resultado, os profissionais de saúde podem ser mais propensos a sequelas pós-Covid-19 do que a população em geral, e esta condição nos trabalhadores causa sérias implicações para o efetivo funcionamento do sistema de saúde (AL-ORAI, 2022), visto que afeta diretamente a vida do indivíduo no contexto ocupacional, econômico e social (NORTON, 2021).

Diversos sintomas clínicos pós-Covid-19 foram observados em profissionais de saúde que atuaram na linha de frente da pandemia, como fadiga, ansiedade, dificuldade para dormir, dor no peito, dor muscular, névoa cerebral, dor articular (KINGE, 2022; GABER; ASHISH; UNSWORTH, 2021), problemas de concentração/memória, falta de ar, falta de motivação, queda de cabelo, tontura, problemas cardiovasculares e sintomas de pele (PETERS, 2022; PREMRAJ, 2022). No entanto, a vacinação contra a Covid-19 foi essencial para a preservação da força de trabalho dos profissionais de saúde de linha de frente, reduzindo consideravelmente a incidência de infecções entre os profissionais (DANIEL, 2021) e os sintomas da pós-Covid-19 após primeira ou segunda dose da vacina (ANTONELLI, 2022).

Os profissionais de saúde concordam que as vacinas são necessárias para superar a pandemia e voltar à rotina normal (NOUSHAD, 2022), porém é importante manter o monitoramento do risco de infecção nestes profissionais, oferecendo apoio e reabilitação se necessário (PLATTEN, 2022).

### **3 HIPÓTESE**

A cinética de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 em profissionais de saúde da linha de frente suspeitos de síndrome gripal mostra a detecção rápida da IgA na fase aguda da doença após o início dos sintomas, e posteriormente seu declínio. Após o aparecimento da IgA ainda na fase aguda, é evidenciada a presença da IgG com posterior aumento e detecção a longo prazo.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Estudar a cinética de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 e determinar as características demográficas e clínicas dos profissionais de saúde suspeitos para síndrome gripal do município de Vitória de Santo Antão, Pernambuco.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Analisar a cinética de IgA e IgG nos profissionais de saúde;
- Associar os títulos de anticorpos IgA e IgG com dados clínicos e epidemiológicos dos profissionais de saúde.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo e analítico, com delineamento longitudinal, desenvolvido a partir da coleta de amostras sorológicas entre os meses de junho a outubro de 2020 no laboratório do Centro de Especialidade da Vitória (CESV) para análise dos anticorpos IgA e IgG específicos para SARS-CoV-2. Todas as análises foram realizadas entre o período de junho a novembro de 2020 no Laboratório de Microbiologia e Imunologia do Centro Acadêmico de Vitória (CAV).

### **5.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no município de Vitória de Santo Antão, na Zona da Mata Sul, interior do estado de Pernambuco, na região do Nordeste do Brasil. O município fica situado a 48 km da capital Pernambucana (VITORIA DE SANTO ANTÃO, 2022a) e possui população estimada em 140.389 habitantes (IBGE, 2021).

A cidade possui 372 km<sup>2</sup> de área e está limítrofe com os seguintes municípios: ao norte, com Glória do Goitá e Chã de Alegria; ao sul, com Escada; ao sudoeste com Primavera; a nordeste com São Lourenço da Mata; ao leste com Moreno e Cabo e ao oeste com Pombos (VITORIA DE SANTO ANTÃO, 2022a).

Por possuir um setor produtivo e comercial, há um fluxo constante de pessoas de municípios circunvizinhos, o que potencializa o contágio da Covid-19 (BEZERRA *et al.*, 2021). Segundo o boletim epidemiológico entre o ano de 2020 a 2022, no município de Vitória de Santo Antão em Pernambuco, até a última atualização de 20 de dezembro de 2022, foram confirmados 14.267 casos da Covid-19, sendo 12.636 casos leves e 368 óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (VITORIA DE SANTO ANTÃO, 2022b).

### **5.3 População e amostra do estudo**

A população do estudo foi composta por profissionais de saúde de ambos os sexos, vinculados à Prefeitura Municipal de Vitória de Santo Antão, Pernambuco,

que atuaram na linha de frente no combate à Covid-19 no ano de 2020 e que apresentavam sintomas suspeitos de síndrome gripal.

Foram recrutados para coleta sorológica entre junho e outubro de 2020, 160 profissionais de saúde, no entanto, por se tratar de um estudo longitudinal com perda de adesão às coletas, a amostra foi composta por apenas 21 profissionais de saúde.

O presente estudo foi realizado antes do desenvolvimento das vacinas para Covid-19, portanto, nenhum dos profissionais que participou havia tomado qualquer vacina para Covid-19.

#### **5.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Ser profissional de saúde da rede pública do município de Vitória de Santo Antão - PE;
- 2) Ter 18 anos ou mais;
- 3) Apresentar sintomas de síndrome gripal, conforme anamnese do médico do CESV.

Foram excluídos:

- 1) Participante que não fosse considerado profissional da linha de frente de combate a Covid-19.

#### **5.5 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CAV/UFPE (Parecer Consubstanciado 31324220.9.0000.9430), disponível no Anexo 04.

#### **5.6 Recrutamento dos participantes**

Os profissionais de saúde que apresentavam qualquer sintoma associado à síndrome gripal foram encaminhados ao Centro de Especialidade da Vitória (CESV) para atendimento médico. Uma vez atestada a presença de sintomas de Síndrome Gripal pelo médico atendente, os profissionais de saúde foram encaminhados para o Laboratório Central de Vitória (LACEV), localizado na Secretaria Municipal de Saúde

(SMS) de Vitória de Santo Antão, para realização da coleta sorológica. Os objetivos, os riscos e os benefícios foram apresentados aos profissionais e aqueles que concordassem em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Vale salientar que, uma vez identificados com sintomas de Síndrome Gripal, estes profissionais foram afastados das atividades laborais por 14 dias.

### **5.7 Ficha de Registro Individual dos profissionais de saúde**

Os participantes da pesquisa foram atendidos pelo profissional médico com o preenchimento da FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE do Ministério da Saúde (2021). Este inquérito contém informações sobre dados pessoais, presença de sinais/ sintomas, data dos primeiros sintomas, fatores de risco/ comorbidades, dados de atendimento e laboratoriais, etapa fundamental para o melhor entendimento do cenário epidemiológico no município (Anexo 02). A Ficha de Registro Individual foi encaminhada para o CAV acompanhado da amostra sorológica do participante.

### **5.8 Coleta sorológica dos profissionais de saúde**

Os profissionais de saúde que aceitaram participar do estudo realizaram a primeira coleta de sangue no mês de junho de 2020, com um profissional treinado em flebotomia no Laboratório Central de Vitória (LACEV).

Foram coletados da região cubital, o volume de 10 mL de sangue periférico em tubos secos. O sangue passou por processo de centrifugação padrão no LACEV para a coleta do soro, e as amostras de soro foram transportadas armazenadas em gelo com controle de temperatura, pelos profissionais da SMS e enviadas ao CAV para análise em laboratório.

O envio das amostras de soro em parceria com a SMS foi firmado tendo em vista que não há condições de biossegurança laboratorial para a coleta diretamente dos pacientes e nem recebimento de sangue completo no CAV.

Os profissionais de saúde que participaram da primeira coleta foram posteriormente convidados pelos pesquisadores do CAV para novas coletas de sangue. As coletas foram previamente agendadas e comunicadas aos profissionais

de saúde pela SMS de Vitória de Santo Antão. A segunda coleta foi realizada nos meses de junho (apenas 01 participante) e julho, e a terceira coleta em julho (apenas 01 participante) e outubro de 2020.

Uma alíquota de cada amostra foi armazenada a 8°C para realização dos testes sorológicos no CAV, conforme Resolução CNS N° 441/2011 e Portaria MS 2201 de 14-09-2011 (Anexo 01).

Estabeleceu-se uma parceria com a Secretaria de Saúde do município de Vitória de Santo Antão, setor de Vigilância Epidemiológica, para que o serviço de saúde enviasse para o CAV as amostras de soro em condições apropriadas, seguindo o fluxo de coleta e processamento já utilizado no LACEV e na Secretaria.

Todo o transporte das amostras seguiu rigorosamente as orientações de biossegurança laboratorial relativa à doença do coronavírus e Diretrizes provisórias de Biossegurança Laboratorial para o Manuseio e Transporte de Amostras Associadas ao Novo Coronavírus 2019 (OPAS, 2019c). Sendo assim, as amostras foram transportadas em embalagens triplas, com o recipiente contendo cada amostra sorológica armazenada separadamente em um recipiente primário, este armazenado em um recipiente secundário fechado assegurado de material absorvente e este armazenado em caixa de isopor contendo vários blocos de gelo para manter a refrigeração e controle de temperatura.

Em seguida, a caixa de isopor foi armazenada no interior de um recipiente terciário (caixa de papelão) e identificado para entrega. O recebimento das amostras foi realizado mediante o acompanhamento da Ficha de Registro Individual, armazenado em um envelope e mantido dentro da caixa de papelão.

### **5.9 Análise dos níveis de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2**

A análise sorológica dos anticorpos IgA e IgG específicos para SARS-CoV-2 foi realizada no Laboratório de Microbiologia e Imunologia do CAV entre os meses de junho a novembro de 2020. O anticorpo IgM anti-SARS-CoV-2 foi excluído da análise para minimizar o risco de resultado falso positivo, visto que o município de Vitória de Santo Antão, Pernambuco, é uma área endêmica para arboviroses (dengue, zika e Chikungunya) e a infecção induz a soroconversão de anticorpos IgM na fase aguda da doença.

No presente estudo, foram usados os kits de ensaio imunoenzimático Euroimmun SARS-CoV-2, inclusos na lista dos kits sorológicos validados pela ANVISA. Este ensaio se baseia em reações antígeno anticorpos detectáveis por meio de reações enzimáticas. Os poços da microplaca são revestidos com proteína estrutural recombinante (domínio S1) do SARS-CoV-2.

A análise sorológica foi realizada em três etapas: inicialmente foram diluídos o volume de 10 µL de cada amostra de soro em 1,0 ml tampão de amostra e misturados. Posteriormente, foram transferidas 100 µL da amostra diluída do paciente para os poços individuais da microplaca e incubados por 60 minutos a  $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . As placas passaram por um processo de lavagem para remoção da película de proteção, utilizando para cada uma das três lavagens 300 µL de tampão de lavagem pronto, desprezando cuidadosamente todo o líquido da microplaca batendo-a em papel absorvente.

Na segunda etapa, foram pipetados 100 µL do conjugado enzimático (Anti-IgA ou Anti-IgG humano marcado com peroxidase) em cada poço da microplaca e incubado por 30 minutos a  $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

Foram realizadas novas lavagens, como descrito anteriormente, e na terceira etapa, foram pipetados 100 µL da solução substrato/cromógeno em cada um dos poços da microplaca e incubado por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, foram pipetados 100 µL de solução de parada em cada um dos poços da microplaca para posterior medição.

Os resultados foram obtidos semiquantitativamente através do cálculo da razão entre o valor da absorbância da amostra do paciente pelo valor da absorbância do calibrador. Os resultados foram classificados como negativos quando as proporções de anticorpos eram  $< 0,8$ , indeterminados quando se apresentavam  $\geq 0,8$  a  $< 1,1$  e positivas com valores  $\geq 1,1$ .

$$\text{Razão} = \frac{\text{Absorbância da amostra do paciente}}{\text{Absorbância do calibrador}}$$

### **5.10 Análise da cinética dos anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 em diferentes momentos**

Inicialmente, os títulos de anticorpos IgA e IgG obtidos após as análises sorológicas foram organizados em ordem crescente a partir do intervalo de dias e semanas entre a data do início dos sintomas e a data da coleta sorológica para a análise laboratorial (Tabela 2 e Tabela 3). O participante que não informou a data do início dos sintomas foi excluído da análise cinética.

O intervalo mínimo e máximo entre o início dos sintomas e a coleta foram de 10 e 212 dias. Como os profissionais tiveram número de coleta variável (01, 02 ou 03 coletas), ao todo, foram avaliadas 51 amostras de anticorpos anti-SARS-CoV-2 de 20 profissionais de saúde.

Na análise da cinética dos títulos de anticorpos IgA no intervalo entre 10 a 212 dias, foram analisadas o total de 50 amostras, sendo 20 amostras da primeira coleta de 20 participantes, 18 amostras da segunda coleta de 18 participantes (dos 20 participantes, 02 não realizaram a segunda coleta) e 12 amostras da terceira coleta de 12 participantes (dos 20 participantes, 08 não realizaram a terceira coleta).

Na análise da cinética dos títulos de anticorpos IgG no intervalo entre 10 a 212 dias, foram analisadas o total de 51 amostras, sendo 20 amostras da primeira coleta de 20 participantes, 20 amostras da segunda coleta de 20 participantes e 11 amostras da terceira coleta de 11 participantes (dos 20 participantes, 09 não realizaram a terceira coleta).

Também foi realizada a análise da cinética dos títulos de anticorpos IgA e IgG entre o intervalo de semanas do início dos sintomas e a data da coleta sorológica. O intervalo mínimo e máximo foram de 01 e 30 semanas, respectivamente. Nesta análise, foram utilizadas 51 amostras para a análise de IgA e 49 amostras para a análise de IgG (Tabela 4).

As semanas nas quais havia dados de pelo menos 03 amostras, foram obtidas a média e erro padrão da média. As demais semanas com quantidade inferior de amostras foram excluídas da análise (foram analisadas as amostras (média e erro padrão da média) de IgA das seguintes semanas: 2, 3, 5, 7, 8, 9 e 22 e amostras (média e erro padrão da média) de IgG das seguintes semanas: 2, 3, 7, 8, 9 e 22 (Tabela 4).

### 5.11 Características pessoais e clínicas dos profissionais de saúde

Na primeira coleta foram obtidas informações presentes na Ficha de Registro Individual, tais como: sexo, idade, gestante, etnia, escolaridade, profissão, local de trabalho, dados clínicos, epidemiológicos, internamento e tratamento (Quadro 1). Novas informações foram obtidas individualmente, através de entrevista realizada pelos próprios pesquisadores do CAV para a construção do banco de dados, tais como: categoria profissional, peso, altura (para obtenção do Índice de massa corporal - IMC), tabagismo, medicamento de uso contínuo.

Conforme foram realizadas novas coletas de amostras sorológicas nos meses de julho e outubro, as entrevistas foram mantidas para obtenção de informações faltantes e atualização no banco de dados.

**Quadro 1** - Coleta de dados da Ficha de Registro Individual - Casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado

<b>Dados clínicos e epidemiológicos</b>	<b>Presença de sinais e sintomas</b>
	Tosse, febre, calafrios, dor na garganta, coriza, fadiga ou astenia, mialgia, perda de olfato, perda de paladar, dor de cabeça, diarreia, dor abdominal, dispneia ou desconforto respiratório.
	<b>Presença de fatores de risco/comorbidades</b>
	Obesidade considerando o índice de massa corporal (IMC), imunossupressão, doença renal crônica, Diabetes <i>mellitus</i> , doenças cromossômicas, neoplasia maligna, asma, doença cardiovascular crônica, hipertensão, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
	Recebimento de vacina da gripe na última campanha
<b>Dados de internamento</b>	Necessidade de atendimento médico, internação, UTI, oxigênio, intubação, realização de exame molecular.
<b>Dados de tratamento</b>	Necessidade de tratamento/ tratamento com prescrição médica.

Fonte: Ministério da Saúde (BRASIL, 2021).

## 5.12 Análise de dados

As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade Gaussiana e de Kolmogorov-Smirnov, e foram verificadas que não seguem uma distribuição normal. A correlação entre os níveis de imunoglobulinas e o intervalo de dias entre a data do início dos sintomas e a data da coleta do soro foi realizada pelo coeficiente de correlação de Spearman, teste não paramétrico.

A análise entre os níveis de imunoglobulinas e o intervalo de semanas entre a data do início dos sintomas e a data da coleta do soro foram realizadas pela regressão logística binária. As semanas que apresentaram quantidades  $\geq 03$  amostras, foram submetidas ao cálculo da média e erro padrão da média.

A análise da distribuição de participantes pelo sexo foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson. A variável quantitativa referente à idade foi expressa como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e a associação de significância entre as variáveis qualitativas nominais (sexo, resultados de anticorpos positivos e negativos) foram analisadas através do teste Exato de Fisher.

Todas as análises foram realizadas com o *software* GraphPad Prism 9 (trial version). Em todas as análises, valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características demográficas e clínicas dos profissionais de saúde

Participaram da presente pesquisa 21 profissionais de saúde, sendo 20 (95,2%) do sexo feminino e 01 (4,8%) do sexo masculino. Entre as participantes, apenas uma apresentava-se gestante, com idade gestacional de 20 semanas (P17), sendo mantida para análise da cinética de anticorpos.

A idade mínima e máxima dos participantes foram respectivamente 26 e 50 anos, e a idade média de 38,1 anos. Dos 21 profissionais de saúde, 10 (47,6%) se declararam de etnia branca, 08 (38,1%) de etnia parda, 01 (4,8%) de etnia negra e 02 (9,5%) não declararam.

Entre as categorias profissionais, mais da metade (57,1%) pertenciam à categoria profissional de enfermagem. Dos 21 participantes, 08 (38%) relataram apresentar comorbidades, e destes, 07 (87,5%) apresentaram obesidade e 01 (12,5%) asma. Dos 07 participantes com obesidade, 02 (28,5%) relataram a presença de hipertensão e 01 (14,3%) relatou a presença da hipertensão e diabetes. Todos os participantes negaram a presença de cardiopatia, imunodepressão, doença renal crônica, doenças cromossômicas ou neoplasia, assim como o uso de tabaco.

12 participantes (57,1%) afirmaram ter precisado de atendimento médico, porém, todos negaram a necessidade de internação em enfermaria ou UTI, suporte de oxigênio ou de intubação. Em relação aos sintomas, os mais relatados foram dor de cabeça (85,7%), perda de olfato (81%) e astenia (81%), e dos 21 profissionais de saúde, 05 (23,8%) relataram dispneia.

O diagnóstico molecular por RT-PCR foi relatado por 05 (23,8%) participantes com resultado positivo para a presença do RNA do SARS-CoV-2.

Apenas 02 (9,5%) dos 21 participantes, afirmaram uso contínuo de medicamento para tratamento de hipertensão e diabetes, respectivamente. Quando questionados sobre a necessidade de tratamento medicamentoso no momento em que tiveram os sintomas, 20 (95,2%) confirmaram o uso de medicamentos, dos quais 07 (33,3%) fizeram uso de medicamentos sem orientação médica. Dos 21 participantes, 12 (57,1%) confirmaram o recebimento da vacina da gripe nos últimos três meses prévio ao estudo (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos 21 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal

Variáveis	Níveis	Total Número absoluto (%)	
<b>Sexo</b>	Feminino	20 (95,2%) (p < 0,0001)	
	Masculino	01 (4,8%)	
<b>Idade (anos)</b> média ± DP		38,1±7,89	
<b>Etnia</b>	Branca	10 (47,6%)	
	Parda	08 (38,1%)	
	Preta	01 (4,8%)	
	ND	02 (9,5%)	
	Enfermeira	06 (28,6%)	
<b>Categoria profissional</b>	Técnica de enfermagem	06 (28,6%)	
	Técnica de laboratório	02 (9,5%)	
	Fisioterapeuta	02 (9,5%)	
	Nutricionista	01 (4,8%)	
	Agente de Saúde Bucal	01 (4,8%)	
	Biomédica	01 (4,8%)	
	Dentista	01 (4,8%)	
	Citotécnica	01 (4,8%)	
	<b>Comorbidades</b>	Obesidade	07 (33,3%)
		Hipertensão	03 (14,3%)
Diabetes		01 (4,8%)	
Asma		01 (4,8%)	
<b>Sintomas</b>	Dor de cabeça	18 (85,7%)	
	Astenia	17 (81,0%)	
	Perda de olfato (anosmia)	17 (81,0%)	
	Perda de paladar (ageusia)	14 (66,7%)	
	Febre	14 (66,7%)	
	Mialgia	14 (66,7%)	
	Calafrios	13 (61,9%)	
	Dor de garganta	10 (47,6%)	
	Coriza	09 (42,9%)	
	Tosse	09 (42,9%)	
	Diarreia	09 (42,9%)	
	Dor abdominal	09 (42,9%)	
	Dispneia	05 (23,8%)	
	<b>Recebeu a vacina da gripe nos últimos três meses?</b>	Sim	12 (57,1%)
	<b>Realizou teste molecular (RT-PCR)?</b>	Sim	05 (23,8%)
	<b>Precisou de atendimento médico?</b>	Sim	12 (57,1%)
<b>Realizou tratamento medicamentoso?</b>	Sim	20 (95,2%)	
<b>Tratamento prescrito por médico?</b>	Sim	13 (61,9%)	
	Não	07 (33,3%)	
	Não usou medicamento	01 (4,8%)	

Os dados são apresentados como número (%) ou média ± desvio padrão (DP).

Abreviaturas: DP: desvio padrão; ND: não declarou; RT-PCR: Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase. Fonte: A autora (2023).

## 6.2 Cinética de IgA e IgG nos profissionais de saúde

Foram observadas diferentes respostas de anticorpos IgA e IgG contra SARS-CoV-2 após o início dos sintomas. Os títulos de anticorpos IgA e IgG foram organizados em ordem crescente a partir do intervalo de dias e semanas entre o início dos sintomas e o dia da coleta para a pesquisa sorológica. É importante salientar que dentre os 21 participantes apenas 01 (4,76%) não relatou a data de início dos sintomas durante a coleta, tornando inviável a análise da cinética das imunoglobulinas, sendo este participante excluído dessa análise. Assim como, tivemos perda de seguimento de alguns profissionais de saúde na segunda e/ou terceira coleta (identificados como: não realizou), reduzindo o número de amostras sorológicas para a análise longitudinal.

**Tabela 2** - Níveis de anticorpos IgA em 21 profissionais de saúde após início dos sintomas.

Paciente	Coleta I			Coleta II			Coleta III		
	Dias	Semanas	IgA	Dias	Semanas	IgA	Dias	Semanas	IgA
P1	10	1	7,63	51	7	4,31	NR	-	NR
P2	11	2	2,00	58	8	0,82	151	22	0,43
P3	12	2	2,83	62	9	0,25	NR	-	NR
P4	14	2	6,26	48	7	1,57	NR	-	NR
P5	15	2	1,69	59	8	0,18	149	21	0,46
P6 <sup>+</sup>	16	2	5,34	56	8	4,32	NR	-	NR
P7	16	2	1,08	23	3	NR	NR	-	NR
P8	19	3	2,27	59	8	1,68	152	22	1,51
P9	20	3	1,34	34	5	0,28	61	9	0,23
P10	21	3	9,17	65	9	1,60	155	22	1,18
P11	22	3	6,96	63	9	3,87	156	22	6,86
P12 <sup>+</sup>	22	3	2,68	62	9	1,00	155	22	1,40
P13	28	4	4,21	62	9	0,94	NR	-	NR
P14	34	5	7,14	61	9	3,19	NR	-	NR
P15	37	5	3,46	78	11	1,98	171	24	2,72
P16	39	6	10,11	80	11	11,98	173	25	9,61
P17 <sup>+</sup>	48	7	0,13	62	9	NR	91	13	2,68
P18 <sup>+</sup>	52	7	5,04	96	14	1,75	NR	-	NR
P19	66	9	1,38	102	15	1,96	192	27	1,76
P20 <sup>+</sup>	85	12	4,92	119	17	7,94	212	30	3,76
P21	-	-	5,61	-	-	1,60	-	-	2,11

**Onde:** P: participante; IgA: Imunoglobulina classe A; NR: não realizou; P<sup>+</sup>: RT-PCR positivo. Fonte: A autora (2023).

Em relação à tabela 2, observa-se que os anticorpos IgA positivo foram detectados no início do curso da doença, a partir do intervalo mínimo de 10 dias e mantiveram-se detectáveis na primeira coleta, com exceção do P7 (16 dias: 1,08) que apresentou resultado indeterminado e, P17 - gestante - (48 dias: 0,13) que apresentou resultado negativo. Também se observa que os níveis de anticorpos IgA positivos diminuíram ao longo da segunda e terceira coletas, com exceção do P11 (63 dias: 3,87/156 dias: 6,86), P15 (78 dias: 1,98/ 171 dias: 2,72) e P20 (85 dias: 4,92/119 dias:7,94) que apresentaram aumento nos níveis séricos de IgA, bem como a detecção de IgA positivo no P17 após 91 dias.

Os níveis de anticorpos IgA positivos foram detectados nos intervalos de 152 (P8), 155 (P12), 156 (P11), 171 (P15), 173 (P16), 192 (P19) e 212 (P20) dias após o início dos sintomas.

**Tabela 3** - Níveis de anticorpos IgG em 21 profissionais de saúde após início dos sintomas.

Paciente	Coleta I			Coleta II			Coleta III		
	Dias	Semanas	IgG	Dias	Semanas	IgG	Dias	Semanas	IgG
P1	10	1	0,19	51	7	6,12	NR	-	NR
P2	11	2	0,91	58	8	4,38	151	22	1,94
P3	12	2	1,53	62	9	4,38	NR	-	NR
P4	14	2	5,16	48	7	6,24	NR	-	NR
P5	15	2	0,00	59	8	0,05	149	21	NR
P6 <sup>□</sup>	16	2	8,37	56	8	6,51	NR	-	NR
P7	16	2	0,07	23	3	0,09	NR	-	NR
P8	19	3	8,37	59	8	6,78	152	22	12,96
P9	20	3	0,02	34	5	0,02	61	9	0,06
P10	21	3	2,99	65	9	5,38	155	22	6,15
P11	22	3	7,03	63	9	9,21	156	22	2,62
P12 <sup>□</sup>	22	3	3,85	62	9	3,42	155	22	1,28
P13	28	4	4,26	62	9	3,32	NR	-	NR
P14	34	5	6,80	61	9	7,91	NR	-	NR
P15	37	5	11,47	78	11	8,13	171	24	6,64
P16	39	6	4,97	80	11	4,13	173	25	2,25
P17 <sup>□</sup>	48	7	0,04	62	9	5,40	91	13	6,50
P18 <sup>□</sup>	52	7	7,13	96	14	9,38	NR	-	NR
P19	66	9	0,01	102	15	3,92	192	27	4,35
P20 <sup>□</sup>	85	12	7,37	119	17	9,38	212	30	11,86
P21	-	-	0,00	-	-	0,08	-	-	0,96

**Onde:** P: participante; IgG: Imunoglobulina classe G; NR: não realizou; P<sup>□</sup>: RT-PCR positivo.  
Fonte: A autora (2023).

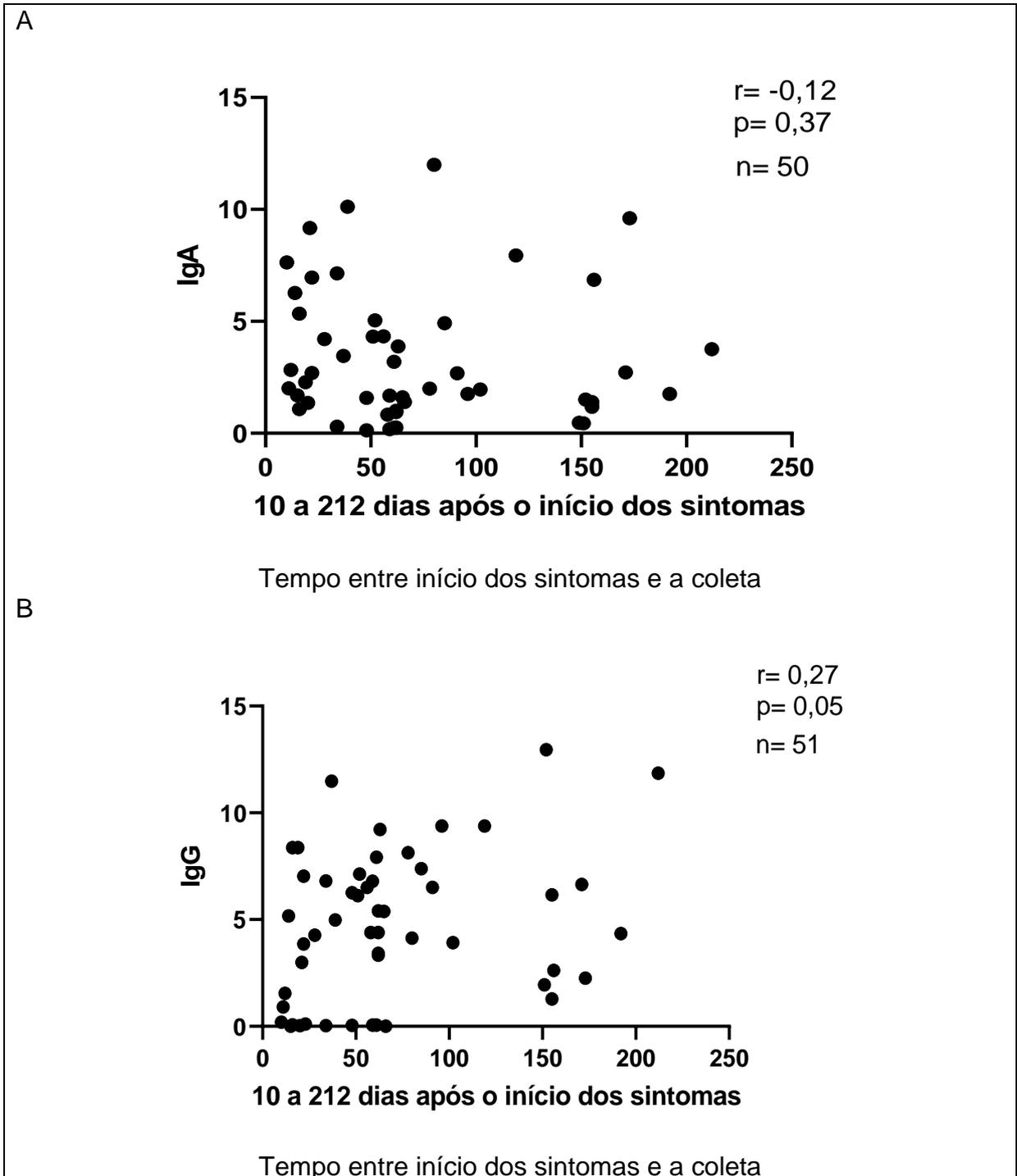
Em relação à tabela 3, os anticorpos IgG também foram detectados no início da doença, sendo identificado no menor intervalo de 12 dias (P3) após o início dos sintomas. Os participantes P1 (10 dias: 0,19), P2 (11 dias: 0,91), P5 (15 dias: 0,00), P7 (16 dias: 0,07), P9 (20 dias: 0,02), P17 (48 dias: 0,04) e P19 (66 dias: 0,01) não apresentaram soroconversão de anticorpos IgG na primeira coleta.

Observa-se na análise da cinética de anticorpos IgG, um posterior aumento ao longo da segunda e terceira coletas, com exceção do P11, P12, P15 e P16 que apresentaram declínio ao longo do tempo após o início dos sintomas, no entanto, mantiveram-se positivos.

Os níveis de anticorpos IgG apresentaram-se detectáveis no intervalo entre 10 a 212 dias após o início dos sintomas, com exceção do P7 e P9 que não tiveram soroconversão em nenhuma coleta sorológica.

A figura 5 apresenta os gráficos representando os níveis de anticorpos IgA e IgG de 20 profissionais de saúde com suspeita de síndrome gripal em função do intervalo de tempo entre início dos sintomas e a data da coleta sorológica. Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre os níveis de IgA e IgG e o tempo entre os sintomas e a coleta.

**Figura 5** - Cinética dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal em função do intervalo de tempo entre início dos sintomas e a data da coleta sorológica.



**Onde:** Os pontos representam os valores de imunoglobulinas IgA (A) ou IgG (B), o eixo x representa o intervalo entre o início dos sintomas e a data da coleta sorológica (IgA - 10 a 212 dias / IgG - 10 a 212 dias), o eixo y representa os níveis de IgA (A) (n=50 amostras) e IgG (n=51 amostras). r: coeficiente de correlação de Spearman; p: probabilidade de significância; n: número de amostras. Teste de coeficiente de correlação não paramétrico (Spearman).

Fonte: A autora (2023).

Foram avaliadas a correlação de significância entre as amostras dos anticorpos IgA e IgG com as semanas após o início dos sintomas e a data da coleta sorológica. A tabela 4 representa os valores da média de IgA e IgG e o erro padrão da média das amostras em diferentes semanas, considerando o início dos sintomas e o dia da coleta sorológica.

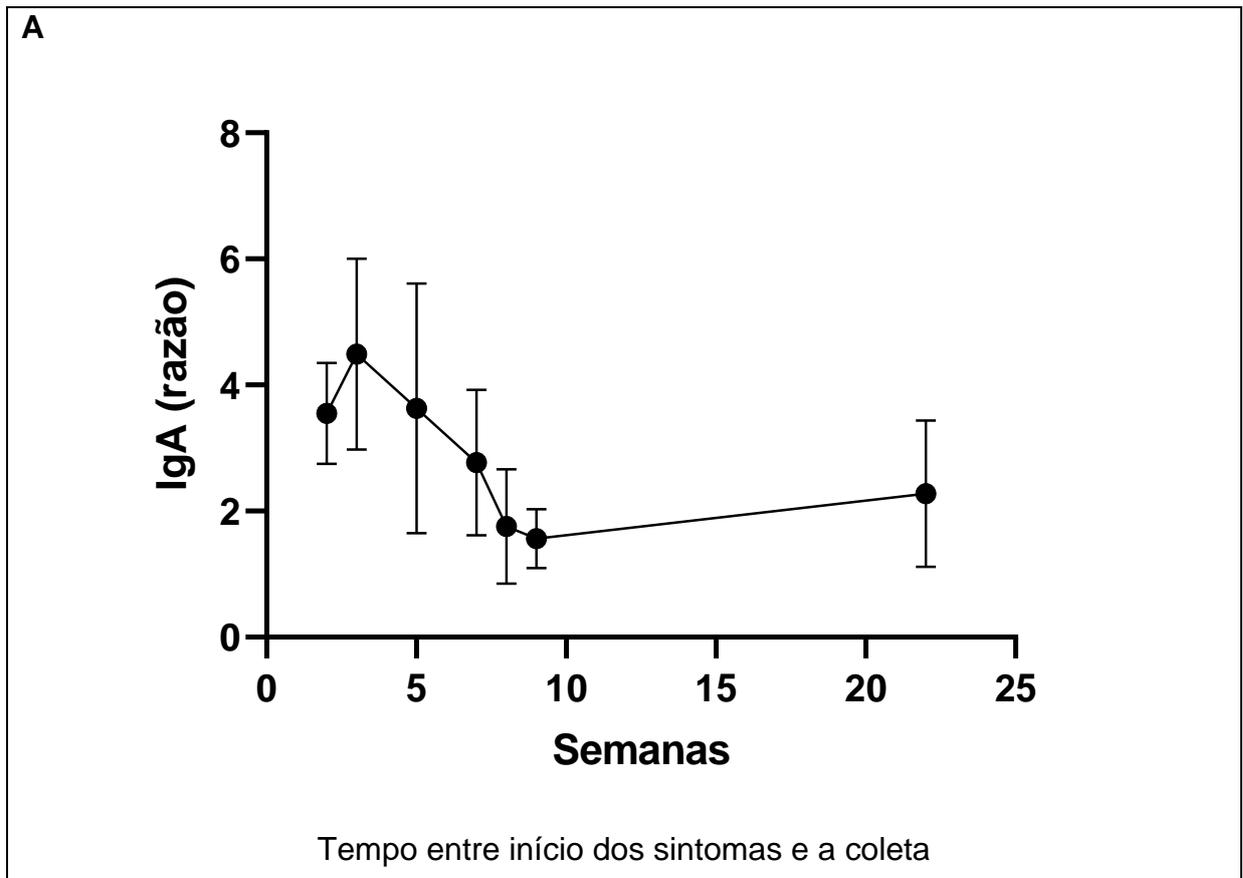
**Tabela 4** - Anticorpos IgA e IgG para SARS-CoV-2 de acordo com as semanas entre o início dos sintomas e a data da coleta sorológica de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal.

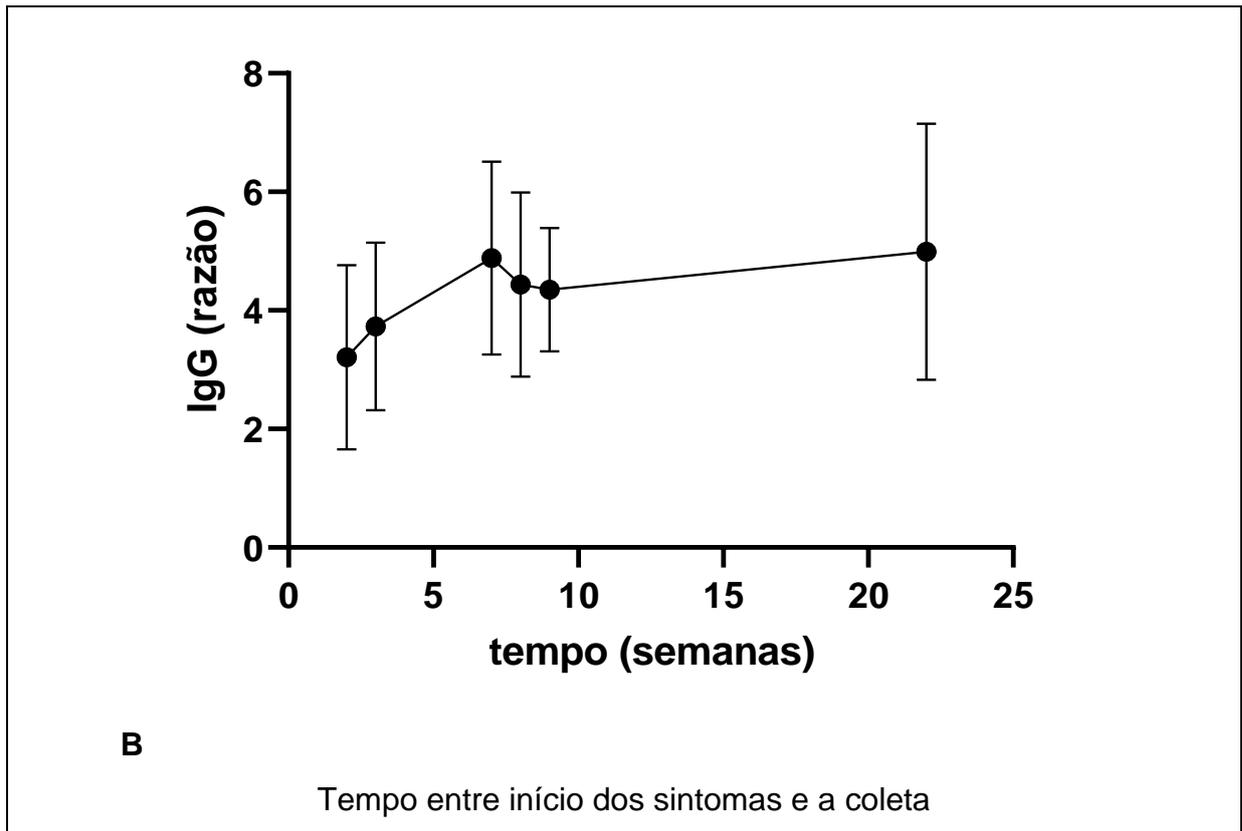
Semanas	Nº amostras	IgA Média	Erro Padrão da Média	Semanas	Nº amostras	IgG Média	Erro Padrão da Média
1	1	-	-	1	1	-	-
2	7	3,54	0,80	2	5	3,21	1,55
3	5	4,49	1,51	3	6	3,73	1,41
4	1	-	-	4	1	-	-
5	3	3,63	1,97	5	2	-	-
6	1	-	-	6	1	-	-
7	4	2,77	1,54	7	4	4,88	1,63
8	4	1,75	0,91	8	4	4,44	1,55
9	8	1,56	0,46	9	9	4,35	1,04
11	2	-	-	11	2	-	-
12	1	-	-	12	1	-	-
13	1	-	-	13	1	-	-
14	1	-	-	14	1	-	-
15	1	-	-	15	1	-	-
17	1	-	-	17	1	-	-
21	1	-	-	21	-	NR	-
22	5	2,27	1,16	22	5	4,99	2,16
24	1	-	-	24	1	-	-
25	1	-	-	25	1	-	-
27	1	-	-	27	1	-	-
30	1	-	-	30	1	-	-

**Onde:** Nº: Número; IgA: Imunoglobulina classe A; IgG: Imunoglobulina classe G; NR: não realizou.  
Fonte: A autora (2023).

Na figura 6, os gráficos representam a cinética de anticorpos IgA e IgG em diferentes semanas entre o início dos sintomas e a data da coleta sorológica. As semanas com quantidades  $\geq 03$  amostras foram submetidas ao cálculo da média e erro padrão da média, e incluídas na análise.

**Figura 6** - Cinética dos anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 de 20 profissionais de saúde com suspeita de Síndrome Gripal em função do tempo em semanas após o início dos sintomas.





**Onde:** Os pontos representam a média ( $\pm$  erro padrão da média) de  $\geq 03$  amostras de imunoglobulinas IgA (A) ou IgG (B), o eixo x representa o intervalo em semanas entre o início dos sintomas e a data da coleta sorológica (IgA - 10 a 212 dias / IgG - 10 a 212 dias), o eixo y representa os níveis de IgA (A) (n=50 amostras) e IgG (n=51 amostras).

Fonte: A autora (2023).

De acordo com a quantidade de amostras por semana analisadas, observa-se a detecção de títulos de anticorpos IgA positivos na 2ª semana (07 amostras) e o aumento de títulos até a 3ª semana (05 amostras). Após a 3ª semana observa-se um declínio de títulos de anticorpos positivos e no número de amostras sorológicas, como evidenciado na 5ª semana (3 amostras) e na 7ª e 8ª semanas (4 amostras). A partir da 9ª semana, o número de amostras aumenta (08 amostras), no entanto, os títulos de anticorpos IgA positivos apresentam-se baixos. Na 22ª semana, observa-se a detecção de títulos de anticorpos IgA positivos (05 amostras).

Em relação aos títulos de anticorpos IgG, observa-se que também há detecção de títulos de anticorpos IgG positivos na 2ª semana (05 amostras) e o aumento de títulos a partir da 3ª semana até a 7ª semana (06 e 04 amostras, respectivamente), mantendo-se estáveis até a 9ª semana, apesar do aumento no número de amostras (09). Posteriormente, nota-se o aumento dos títulos de anticorpos na 22ª semana, apesar da redução do número de amostras (05).

### **6.3 Associação de títulos de anticorpos IgA e IgG com dado clínico e epidemiológico dos profissionais de saúde**

Não foi possível a associação dos títulos de anticorpos IgA e IgG com dado clínico (resultados de anticorpos positivos e negativos) e epidemiológico (sexo) dos profissionais de saúde, devido ao tamanho e homogeneidade da amostra.

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 Características demográficas e clínicas dos profissionais de saúde

Neste estudo, foram analisados os níveis séricos de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2, em amostras sorológicas de profissionais de saúde com síndrome gripal e os resultados obtidos pelo teste imunoenzimático ELISA mostram a soroconversão e a positividade em alguns profissionais, indicando a exposição ao vírus e provável imunidade protetora contra o SARS-CoV-2.

Foi observado que mais da metade dos participantes com suspeita de infecção gripal pertenciam à categoria profissional de enfermagem, o que estaria associado ao elevado risco de exposição ao SARS-CoV-2. Todos os profissionais desta categoria pertenciam ao sexo feminino. De fato, segundo o Observatório da Enfermagem, até 01 de janeiro de 2023, foram notificados 1732 casos de Covid-19 em profissionais de enfermagem no estado de Pernambuco, sendo 535 confirmados, 149 não confirmados e 1048 casos suspeitos. Deste total de casos notificados, 1524 (88%) são mulheres (COFEN, 2023).

Em relação às comorbidades, a obesidade é a condição mais prevalente no presente estudo, seguido por hipertensão, diabetes e asma. Resultado próximo foi apresentada por Al Hussain (2022), que observaram um total de 3999 pacientes internados no Hospital Príncipe Mohammed Bin Abdulaziz em Riade, entre março de 2020 e abril de 2021, com a identificação de IMC médio de 29,48 kg/m<sup>2</sup> e o diabetes (39,51%) como comorbidade crônica mais comum, seguida pela hipertensão arterial (33,91%) e asma (9,45%). No estudo específico com profissionais de saúde, Drobnik *et al.* (2021) também observaram a hipertensão arterial (17,1%), asma brônquica (5,7%) e diabetes (5,7%) como as principais comorbidades presentes entre 70 funcionários com infecção confirmada por SARS-CoV-2 do Hospital das Clínicas da Universidade de Wrocław, Polônia, enquanto Al Maskari *et al.* (2021) não identificaram comorbidades em 78% dos 160 profissionais do Royal Hospital em Mascate, Omã, embora também tenham sido identificados diabetes ( $n=23$ ), hipertensão ( $n=15$ ), lúpus eritematoso sistêmico ( $n=6$ ) e asma ( $n=6$ ) entre as condições clínicas mais comuns. Ainda, estudos realizados nos Hospitais de Wuhan, China, identificaram que as comorbidades mais comuns incluem hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares e podem ser identificadas de forma isolada ou

subjacentes (ZHOU, 2020; WANG *et al*, 2020; HUANG *et al* 2020; HUANG *et al* 2020; XIONG, 2020; CHEN *et al*, 2020).

Nota-se que as comorbidades encontradas no presente estudo são similares aos resultados mostrados nas pesquisas de perfil epidemiológico tanto na população geral de indivíduos infectados por Covid-19, quanto no grupo de profissionais de saúde. Portanto, a obesidade, hipertensão, diabetes e a asma são características clínicas comumente encontradas no perfil clínico epidemiológico de indivíduos com Covid-19 e estão relacionadas com características da nossa sociedade. De acordo dados epidemiológicos apresentados pela OMS, a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde pública e afeta 19,8% dos brasileiros e a estimativa mundial é que 700 milhões de adultos estejam com obesidade (IMC $\geq$ 30) em 2025 (BRASIL, 2022f). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2021 no Brasil, o número de adultos diabéticos com idade entre 20 a 79 anos alcançou 15,7 milhões, e 26,3% dos brasileiros referiram ser hipertensos após a pesquisa realizada em 2021 pela Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) (IDF, 2021). Estudos mostram que essas condições são consideradas fatores de risco, pois estão associados à maior probabilidade de morbimortalidade em indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (RICHARDSON, 2020; LIGHTER, 2020; STEFAN, 2020; PILER, 2022).

Segundo Dafallah Albashir (2020) e Stefan *et al.* (2020) é importante dar atenção especial à obesidade no tratamento de pacientes com a Covid-19 e incluir parâmetros antropométricos e metabólicos no atendimento. A avaliação do peso corporal para obtenção do IMC em indivíduos com infecção ao SARS-CoV-2 fornece o diagnóstico do estado nutricional e torna-se uma ferramenta para classificação de risco de gravidade, visto que a obesidade é uma doença crônica que impulsiona complicações, como o desenvolvimento da hipertensão e diabetes (RYAN; RAVUSSIN; HEYMSFIELD, 2020).

Alterações metabólicas também foram apresentadas em pacientes Covid-19 com diabetes, estudos mostram maior probabilidade de quadros de hiperglicemia descontrolada (BODE, 2020), maior estado de hipercoagulabilidade e risco de respostas inflamatórias exacerbadas, assim como a liberação de enzimas relacionadas a lesões teciduais (GUO *et al.* 2020; GUPTA; HUSSAIN; MISRA, 2020). Uma resposta inflamatória agressiva à infecção ao SARS-CoV-2 também foi observada por Huang *et al.* (2020) em pacientes hipertensos com Covid-19,

provocando danos nos órgãos e piorando o prognóstico nos pacientes. De acordo com Katz *et al.* (2020), tais condições crônicas como a obesidade, hipertensão e diabetes são evitáveis e tratáveis, e a elaboração de ações de saúde pública como a promoção de dietas saudáveis e estímulo ao exercício físico em adultos jovens podem reduzir o risco de doença grave da Covid-19.

No presente estudo, não foi possível realizar a análise de associação entre comorbidades e risco de gravidade da doença, visto que nenhum participante apresentou a forma grave da Covid-19. Essas condições leves nos profissionais poderiam estar associadas à atuação dos profissionais de saúde nas unidades de atendimento, e a constante vigilância quanto ao aparecimento de sintomas suspeitos de síndrome gripal contribuíram para um rápido diagnóstico e acompanhamento em todos os participantes, inclusive nos que relataram a presença de comorbidades.

Outra possibilidade seria a idade mais baixa dos profissionais de saúde, como foi sugerido por Li *et al.* (2020), que observaram o menor número de comorbidades subjacentes e sintomas menos graves e os atribuíram à idade mais jovem dos profissionais de saúde. Diferentes trabalhos mostram que a idade estaria relacionada à gravidade da doença (XIONG, 2020; WANG *et al.*, 2020; ZHOU, 2020; AL HUSSAIN, 2022), tendo em vista que pessoas acima de 60 anos apresentam maior risco de gravidade da Covid-19, além da presença do maior número de condições de comorbidades subjacentes, como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares que contribuem para um pior prognóstico. Desta forma, sugerimos no presente estudo que a idade relativamente jovem (38,1 anos) dos participantes e pela maioria não apresentar comorbidades (62%), estiveram associados à condição clínica leve da Covid-19.

Quanto aos sintomas, a dor de cabeça, perda de olfato/anosmia, astenia, perda de paladar/ageusia, febre e mialgia foram comumente relatados pelos profissionais de saúde no início da doença e caracterizam as manifestações da forma leve da Covid-19 (CDC, 2022c; BRASIL, 2022a), como também são similares à ampla variedade de sintomas relacionados aos casos de Covid-19 no início da pandemia de acordo com os resultados apresentados por Huang *et al.*, (2020), Xiong, 2020, Wang *et al.*, (2020); Chen *et al.*, (2020) e Garcia-Basteiro *et al.*, (2020).

Embora no presente estudo não tenha sido investigada a persistência longitudinal dos sintomas nos profissionais de saúde, sabe-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 desenvolve uma série de sintomas que evoluem com padrões distintos

ao longo do tempo (NEHME, 2021; CDC, 2022f). Segundo TRAN *et al.* (2022), os sintomas apresentam diminuição progressiva, no entanto, podem persistir por 01 ano, e cerca de 10% das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 vivenciam a doença pós-COVID-19.

Em relação ao uso de medicamentos, 33,3% dos que afirmaram ter usado medicamentos, o fizeram uso sem orientação médica. De fato, observa-se que no início da pandemia, enquanto grande parte do mundo esperava por uma vacina efetiva para o combate da doença, a automedicação de fármacos sem evidência para o tratamento do SARS-CoV-2 se mostrou frequente (MEGA, 2020).

No estudo apresentado por TOURE *et al.* (2022), a automedicação também foi identificada em 147 (15,1%) do total de 975 profissionais de saúde que atuaram em Conakry, capital da República da Guiné, e observaram que a prevalência de automedicação foi maior entre aqueles que relataram ter tido algum sintoma da Covid-19 e os que se automedicaram foram mais propensos a relatar fadiga/astenia (49,7%), febre (40,1%), mialgia (29,9%), tosse (21,8%), dor de garganta (15,0%), perda de paladar (13,6%), calafrios (12,2%), perda de olfato (10,2%) dificuldade para respirar (5,4%), ou dor no peito (5,4%). Resultado similar também foi encontrado por OKOYE *et al.* (2022), no qual 243 (36,3%) de 638 profissionais de saúde relataram a automedicação, por razões de profilaxia (45,6%), exposição definitiva (31,2%), alívio de sintomas (21,3%) e exposição provável (15,2%).

Porém, nota-se que a automedicação é uma prática comum na nossa sociedade e foi relatada por 89% dos brasileiros através da pesquisa de automedicação realizada no ano de 2022 pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (IQTC, 2022). E apesar dos profissionais atuarem em instituições de saúde onde o acesso à assistência médica é fácil e garantido, é vista uma proporção significativa de profissionais de saúde que não segue as próprias recomendações e simplesmente buscam no automedicamento um controle rápido dos sintomas (ONCHONGA; OMWOYO; NYAMAMBA, 2020, TOURE, 2022). Vale reforçar que o uso de medicamentos tradicionais como tratamento alternativo despertou o alerta da OMS quanto aos riscos e possíveis efeitos adversos (CYRANOSKI, 2020), sendo necessária a criação de conscientização não só para os profissionais de saúde, mas também para o público em geral (ONCHONGA; OMWOYO; NYAMAMBA, 2020).

## 7.2 Cinética de anticorpos IgA nos profissionais de saúde

Quanto aos níveis de anticorpos no presente estudo, observa-se que os anticorpos IgA foram detectados na primeira coleta, no intervalo mínimo de 10 dias após o início dos sintomas, e diferentes estudos apresentam perfis cronológicos de tempo de soroconversão próximos ao nosso. Ma *et al.* (2020) detectaram anticorpos IgA positivos específicos ao RBD da proteína *Spike* do SARS-CoV-2 em 15 (88,2%) de 17 participantes, no intervalo entre 04 a 10 dias após o início dos sintomas. Assim, como Menges *et al.* (2022) e Liew *et al.* (2022) observaram através do método Elisa, a detecção de títulos IgA anti-*Spike* positivos em 02 semanas após o início dos sintomas.

Apesar de não ter sido possível realizar a coleta sorológica em intervalos menores que 10 dias no presente estudo, não excluimos a possibilidade de soroconversão de IgA neste intervalo de tempo, conforme apresentado por Guo *et al.* (2020) a partir da testagem de 208 amostras sanguíneas de pacientes com diagnóstico positivo para Covid-19 com a coleta de 41 amostras entre 01 e 07 dias, 84 amostras entre 08 e 14 dias e 83 amostras em intervalo maior que 14 dias após o início dos sintomas. Com base nas amostras de fase aguda, os anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 específicos para a proteína 'N', foram detectados com 05 dias após o início dos sintomas e apresentou aumento nos dias 0 a 7 para os dias 08 a 14, sem evidência de aumento após 14 dias do início dos sintomas. Em outro estudo, Padoan *et al.* (2020) detectaram anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 específicos para proteína *Spike* em 19 pacientes, no intervalo de 06 a 08 dias a partir do início dos sintomas, e YU *et al.* (2020) detectaram uma resposta precoce do IgA anti-SARS-CoV-2 específicos da proteína *Spike* no intervalo de 02 dias após o início dos sintomas.

Portanto, o presente estudo mostra que os participantes desenvolveram respostas detectáveis de IgA após a infecção ao SARS-CoV-2 - com exceção dos participantes P7 e P17 - e seguem uma cinética semelhante ao que encontramos na literatura (MA, 2020; MENGES *et al.*, 2022; LIEW, 2023), não excluindo a possibilidade de detectarmos níveis de anticorpos positivos em intervalos menores que 10 dias, caso obtivéssemos análises sorológicas dos profissionais de saúde neste intervalo de tempo. Sendo assim, os resultados sugerem que incluir o IgA em um teste proporciona uma ferramenta de acompanhamento epidemiológico em

estágios iniciais da doença Covid-19 (MA, 2020).

A não detecção da infecção viral 48 dias após o início dos sintomas na participante P17 (gestante), que relatou a realização do teste RT-PCR com resultado positivo no intervalo de 05 dias após o início dos sintomas, pode estar relacionada a obtenção da amostra na primeira coleta em um estágio tardio no curso da infecção (GUO *et al*, 2020). Por se tratar de apenas uma participante no período gestacional, se torna inviável relacionar o perfil longitudinal de anticorpos com dados na literatura. No entanto, no estudo apresentado por Zelini *et al.* (2022), anticorpos IgA anti-S foram detectados num tempo médio de 39 dias (intervalo 03-78) após a infecção, variando conforme a gravidade da doença, gestantes sintomáticas desenvolveram níveis mais elevados e persistentes de anticorpos entre 01 e 03 meses, se comparado as assintomáticas. Resultado similar foi apresentado por Häusler *et al.* (2021), a partir da detecção de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 positivos em apenas 07% de 151 gestantes assintomáticas admitidas num hospital universitário. Sugere-se que a persistência de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 podem estar associados à gravidade da doença, supõe que as manifestações leves na participante gestante contribuíram para o rápido declínio nos níveis de anticorpos. Enquanto, a não detecção no participante P7, pode estar relacionada baixa carga viral devido a um estágio inicial da doença ou supressão pela imunidade do hospedeiro (GUO *et al*, 2020) mas devemos considerar que cada paciente possui cinética diferente para o desenvolvimento de anticorpos.

Também observamos que os níveis de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 mostraram um declínio gradual em função do tempo, apresentando resposta humoral semelhante ao estudo de Ivanov e Semenova (2021) e Ma *et al*, (2020) que evidenciaram uma redução nos níveis de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 no intervalo de 03 semanas após o início dos sintomas. O estudo apresentado por Zeng *et al.* (2021) com 87 pacientes com Covid-19, também mostrou maior concentração de anticorpos IgA específico ao RBD entre 16 a 20 dias após o início da doença, e posterior declínio, mantendo-se detectável até 41 dias.

Conforme evidenciado na literatura, o declínio de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 em intervalos entre 03 a 04 semanas, corresponde à dinâmica da resposta imune humoral em infecções virais pelo SARS-CoV (HSUEH, 2004; MIN, 2016) e é um comportamento esperando, visto que a exposição repetida ao antígeno resulta na produção de anticorpos com aumento de afinidade, acontecendo a troca de

isótipo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

No entanto, três participantes apresentaram comportamento oposto com ascensão nos níveis séricos de IgA após a primeira coleta (P11 - 63 dias: 3,87/156 dias: 6,86), P15 - 78 dias: 1,98/ 171 dias: 2,72 e P20 - 85 dias: 4,92/119 dias:7,94) e associamos a uma possível reinfecção por SARS-CoV-2.

Segundo Yahav *et al.* (2021), *para fins epidemiológicos*, a reinfecção pode ser definida como infecção documentada a mais de 90 dias após o primeiro episódio, independentemente dos sintomas, sendo assim, considerando o intervalo entre o aumento dos níveis de IgA dos participantes P11 (93 dias) e P15 (93 dias), levantamos a hipótese de que o aumento dos níveis de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 poderia ser atribuído a casos de reinfecção (ZERVOU, 2021), já que os profissionais de saúde estavam constantemente expostos ao vírus no ápice da pandemia em 2020 (GARCIA-BASTEIRO, 2020).

No entanto, baseado no encaminhamento para análise do RT-PCR após o aumento dos níveis de IgA, a participante P11 realizou apenas um teste RT-PCR com resultado negativo, e os demais participantes não possuem dados documentados que confirmem a reinfecção. Para confirmar casos de reinfecção, seria ideal ter como base resultados de sequenciamento de alto rendimento mostrando duas cepas filogenéticas diferentes (STEFAN PILZ, 2022) e a realização de ao menos dois testes RT-PCR positivos para SARS-CoV-2 em diferentes momentos (YAHAV, 2021). Diante da ausência de dados, podemos levantar o questionamento sobre a sensibilidade do ensaio do teste realizado, bem como a resposta do anticorpo IgA a outros gêneros de coronavírus ou patógenos respiratórios virais que são antigenicamente diversos (HUANG, A. T. *et al.*, 2020; IYER, 2020). A especificidade das ferramentas sorológicas que detectam anticorpos contra o SARS-CoV-2 pode ser dificultada pela presença de anticorpos contra outros coronavírus circulantes na população e, portanto, o teste de reatividade cruzada é crucial (GEURTSVANKESSEL, 2020).

Diante da alta homologia do SARS-CoV-2 com outros coronavírus particularmente os do gênero  $\beta$ -CoV, e a alta prevalência de coronavírus do resfriado comum, é provável que esses vírus sejam a fonte de respostas imunes reativas cruzadas (MURRAY, 2022). Essa resposta foi apresentada por NG *et al.* (2020) a partir da análise de uma coorte com 350 indivíduos não infectados por SARS-CoV-2, no qual, uma pequena proporção mostrou anticorpos circulantes de

imunoglobulina G (IgG) que poderiam reagir cruzadamente com a subunidade S2 da proteína *Spike* SARS-CoV-2, assim como, ANDERSON *et al.* (2021) evidenciaram através do método ELISA que das 431 amostras de soro humano coletadas em 2017, 4,2% continham anticorpos IgG que reagiram à proteína *Spike*, 0,93% das amostras continham anticorpos que reagiram ao domínio de ligação ao receptor (RBD) e 16,2% das amostras continham anticorpos que reagiram à proteína nucleocapsídeo (N), sugerindo que infecções anteriores com betacoronavírus humanos sazonais provavelmente provocam anticorpos que reagem cruzadamente com proteínas SARS-CoV-2.

Apesar de mais estudos serem necessários para determinar como a história imunológica ao coronavírus e a outros vírus, que provavelmente variam entre os indivíduos, influenciaria a resposta de anticorpos à infecção por SARS-CoV-2 (LV, 2020), dados na literatura apontam a reatividade cruzada como provável fator da resposta imunitária observada na doença Covid-19 (BECKER, 2020; LONG, 2020; GUO *et al.*, 2020; MEINBERGER, 2021; BECKER, 2021; ORTEGA, 2021; IVANOV, SEMENOVA, 2021). Segundo Murray *et al.* (2022) a compreensão das respostas imunes reativas cruzadas ao SARS-CoV-2 pode contribuir na compreensão da heterogeneidade dos resultados clínicos na doença Covid-19, além de permitir identificar epítomos imunológicos que são conservados entre coronavírus geneticamente diversos.

Observamos no presente estudo, uma persistência a longo prazo nos níveis de anticorpos IgA detectados por aproximadamente 07 meses (até 212 dias/ 30 semanas) após o início dos sintomas, e corrobora com os achados de DAN *et al.* (2021) que observaram a detecção de títulos de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 específicas para a proteína *Spike* no tempo médio estimado de 210 dias (IC95% 126-703 dias).

Outros estudos também mostram resultados similares, Menges *et al.* (2022) e Underwood (2021) detectaram títulos IgA anti-*Spike* até 06 meses após o início dos sintomas, enquanto, Ivanov e Semenova (2021) realizaram o monitoramento dos níveis de IgA por cerca de 10 meses e detectaram anticorpos anti-*Spike* em 20 (39,22%) dos 51 participantes infectados em um tempo superior a 06 meses.

Intervalos de tempo mais prolongados foram mostrados por Liew *et al.* (2022), que observaram níveis séricos de IgA plasmático anti-N e anti-*Spike* elevados por 09 meses, enquanto Chansaenroj *et al.* (2022) detectaram a presença de IgA anti-S1

em até 12 meses após o início dos sintomas. Novamente, não descartamos a possibilidade de detecção de IgA em tempo mais prolongado do que o realizado no presente estudo.

Assim, a dinâmica de crescimento dos níveis de IgA após a infecção pelo SARS-CoV-2 e a manutenção de níveis relativamente altos por muito tempo, foge do esperado se comparado às infecções virais SARS-CoV (MIN, 2016; HSUEH, 2004). Segundo Ivanov e Semenova (2021), é possível que a persistência dos níveis elevados de IgA específico para SARS-CoV-2 por muito tempo tenha um papel independente no fornecimento de imunidade protetora em cargas virais baixas, e pode ser descrita como uma nova característica da manifestação da imunidade humoral em resposta à infecção SARS-CoV-2.

### **7.3 Cinética de anticorpos IgG nos profissionais de saúde**

Em relação à cinética de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, foi observado uma resposta de soroconversão rapidamente induzida na fase aguda da doença, sendo identificada no intervalo mínimo de 12 dias após o início dos sintomas. A soroconversão precoce de IgG está de acordo com diferentes trabalhos na literatura, como apresentado por YU *et al.* (2020) que observaram o primeiro dia de soroconversão do IgG específico da proteína *Spike* no 5º dia após o início dos sintomas. Assim como, Legros *et al.*, (2021) e Suthar *et al.*, (2020) mostraram que níveis de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 para a proteína *Spike* foram detectáveis em 05 a 07 dias após o início dos sintomas. Ainda, LIPPI *et al.* (2020) mostraram detecção de IgG positivo anti-SARS-CoV-2 em 02 (15,4%) de 13 pacientes entre o intervalo de 05 a 10 dias, enquanto, MA *et al.* (2020) apresentaram detecção de IgG positivo nos 04 a 10 dias após o início dos sintomas.

A soroconversão precoce do anticorpo IgG foi associada a um comportamento incomum da cinética imunológica, uma vez que o isótipo IgA, em geral, lida com infecção aguda e geralmente é convertido nos primeiros dias da doença, enquanto o IgG lida com a resposta a longo prazo (MAIOR, 2022), sendo detectado no intervalo entre 02 a 03 semanas após início dos sintomas (MIN, 2016; PARK, 2015). Segundo Suthar *et al.* (2020), o aparecimento de uma resposta imune humoral robusta de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 pode ocorrer precocemente após a infecção e oferecer algum grau de proteção contra reinfecção.

Por outro lado, foi observado que a soroconversão do IgG em infecções ao vírus SARS-CoV também pode começar logo após o início da doença ou de forma simultânea ao IgA, mas a razão para esta resposta não está esclarecida (HSUEH, 2004). No entanto, LI, K. *et al.* (2020) sugerem que a alta taxa positiva de IgG no estágio inicial da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ocorrer porque alguns pacientes Covid-19 são assintomáticos durante o estágio inicial da infecção (HUANG, LEI *et al.*, 2020; MIZUMOTO, 2020) podendo desenvolver sintomas entre 02 a 14 dias após a exposição ao vírus (LONG, 2020). Portanto, esses achados indicam que a troca de isotipo IgG também ocorre durante a infecção ao SARS-CoV-2 na fase aguda permitindo uma resposta imune humoral precoce.

Ainda quanto à cinética de anticorpos IgG, foi observado que a resposta da imunidade humoral se assemelha ao do vírus respiratório SARS-CoV (CHEN *et al.*, 2004; PARK, 2015), apresentando comportamento de ascensão ao longo do tempo, no entanto, quatro participantes apresentaram posterior declínio nos títulos de anticorpos após o início dos sintomas, e este comportamento foi identificado em outros estudos em diferentes intervalos de tempo.

No estudo apresentando por Legros *et al.* (2021) os anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 específicos da proteína S1 aumentaram rapidamente até atingir um ápice e diminuíram progressivamente a partir de 40 dias após o início dos sintomas. Enquanto Menges *et al.* (2022) detectaram títulos IgG anti-SARS-CoV-2 contra a proteína S1 em até 02 semanas, atingindo o ápice em 01 mês após o diagnóstico, persistindo até 03 meses e diminuindo ligeiramente até o seguimento de 06 meses. Resultados similares foram apresentados por ROSADO *et al.* (2020), com o aumento de IgG no intervalo de 01 a 02 semanas após o início dos sintomas atingindo o ápice dentro de 02 a 04 semanas, e em seguida diminuindo de acordo com um padrão bifásico: rápida decadência nos primeiros três a seis meses, seguidos por uma taxa de declínio mais lenta.

Logo, o declínio da resposta imune ao longo do tempo em alguns participantes no presente estudo, ocorre como esperado após a recuperação da Covid-19, assumindo cinética imunológica semelhante a outras infecções virais respiratórias. Uma vez que a infecção tenha desaparecido, os títulos de anticorpos se estabilizarão ao longo do tempo para níveis de manutenção homeostática (WHEATLEY *et al.*, 2020).

Porém, é importante destacar que a variedade na cinética IgG anti-SARS-

CoV-2 observada nos diferentes estudos pode estar relacionada ao tipo de anticorpos medidos e dos métodos utilizados para a determinação sorológica, bem como diferenças nas populações de estudo. Tudo isso deve ser considerado pelos laboratórios, podendo ter consequências na realização de estudos epidemiológicos, na avaliação do tempo de coleta, bem como na previsão de imunidade pós-infecção (DITTADI; AFSHAR; CARRARO, 2020; GUDBJARTSSON, 2020).

Foram detectados títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 positivo a longo prazo por aproximadamente 07 meses (até 212 dias ou 30 semanas), estando condizente com a cinética apresentada por Dan (2021), Pradenas (2021), Piler (2022), Lumley, (2021) e Wu *et al.* (2021), no qual identificaram as respostas de IgG anti-SARS-CoV-2 no intervalo entre 06 a 08 meses após o início dos sintomas.

Dados na literatura mostra resposta de anticorpo IgG positivo em tempo mais longo. No estudo de Huynen *et al.* (2022) com 409 profissionais de saúde, destes, 88,5% apresentaram sorologia positiva para Covid-19 e mantiveram níveis detectáveis de IgG após 10 meses. Enquanto, Zhan, Yan *et al.* (2021), detectaram IgG com durabilidade de até 01 ano após a infecção e Chansaenroj *et al.* (2022) sugeriram que título de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 podem ser detectadas por mais de 12 meses após o início dos sintomas.

Segundo Piler *et al.* (2022), indivíduos que referiram ter anteriormente um ou mais sintomas da Covid-19 apresentaram maior soroprevalência, sugerindo que a presença de sintomas estaria associada à maior soropositividade. Este achado pode estar de acordo com a detecção de anticorpos a longo prazo nos participantes do presente estudo, já que todos eram sintomáticos. No entanto, não há evidências que comprovem essa suposição e pouco se sabe se essa soropositividade prolongada confere proteção contra reinfecções, especialmente às variantes SARS-CoV-2 (DUYSBURGH, 2020, HUYNEN, 2022).

Conforme observado, nota-se que a resposta de anticorpos IgG parece ser altamente heterogênea entre os indivíduos. Medeiros *et al.* (2021) sugerem considerar a possibilidade de diferentes cinéticas de anticorpos produzidos contra diferentes alvos, além do uso de diversos tipos de kits comerciais com diferentes sensibilidades e a presença de características do paciente como presença de comorbidades. Por outro lado, Grégoire (2022) sugere que a exposição recorrente ao SARS-CoV-2 poderia possivelmente ter contribuído para a estabilidade dos níveis de IgG em alguns profissionais de saúde em contato com os pacientes.

Assim sendo, observamos que os níveis de anticorpos positivos IgG anti-SARS-CoV-2 mantiveram-se detectáveis em até 212 dias (30 semanas) nos profissionais de saúde que apresentaram a forma leve da doença Covid-19 contribuindo para a memória imunológica, contudo, diante da heterogeneidade na magnitude das respostas adaptativas, ainda não está claro por quanto tempo os anticorpos promoverão imunidade protetora contra infecção secundária do SARS-CoV-2.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os profissionais de saúde do presente estudo apresentaram sintomas específicos para Covid-19, desenvolvendo um quadro leve ou moderado da doença, provavelmente relacionado ao menor número de comorbidades subjacentes e por se tratar de um público relativamente jovem.

A cinética de anticorpos nos profissionais de saúde se mostrou bastante variável e semelhante aos estudos apresentados na literatura. É possível detectar a soroconversão de anticorpos IgA e IgG positivos na fase aguda da doença Covid-19, bem como, identificar uma resposta típica imune humoral símile a infecções virais não SARS-CoV-2.

Nota-se nos indivíduos uma heterogeneidade na resposta de anticorpos SARS-CoV-2 impossibilitando a definição de um padrão de resposta, no entanto, a identificação de níveis de anticorpos IgA e/ou IgG positivos em intervalo de aproximadamente 07 meses após o início dos sintomas, sugere uma duração da proteção imunológica da infecção natural contra reinfeção ao SARS-CoV-2, porém, devemos considerar possíveis fatores que possam interferir na cinética de anticorpos, como o kit para teste, sensibilidade do teste, população, presença de comorbidades, entre outros.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, como homogeneidade da amostra e perda de seguimento de alguns profissionais de saúde na segunda e/ou terceira coleta. Sugerimos que a participação dos profissionais de saúde em todas as coletas sorológicas, poderiam mostrar resultados significativos na correlação dos níveis de IgG no intervalo entre 10 a 212 dias após o início dos sintomas. A necessidade de um tamanho amostral maior de dados clínicos contribuiria para apoiar nossas conclusões.

Esse estudo conclui que os profissionais de saúde que atuaram na linha de frente no combate à Covid-19 apresentaram susceptíveis à infecção ao vírus SARS-CoV-2 conforme apresentado a partir da detecção de anticorpos IgA e IgG específicos e a cinética de anticorpos anti-SARS-CoV-2 se mostrou variável nos participantes promovendo uma possível imunidade protetora no intervalo de aproximadamente 07 meses. Como perspectiva sugerimos que haja a continuidade das análises, com diferentes alvos imunológicos e incorporando também as respostas frente as induções artificiais de imunidade, como as vacinas.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, ABUL K.; LICHTMAN, ANDREW H.; PILLAI, SHIV. *Imunologia*. **Cellular and Molecular Immunology**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 246 p.
- ABU-RADDAD, L. J. *et al.* Relative infectiousness of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections, reinfections, and primary infections. **Nature Communications**, London, v. 13, n. 1, p. 532, jan. 2022.
- AHMED, A.; ALI, A.; HASAN, S. Comparison of epidemiological variations in patients with COVID-19 inside and outside China-A Meta-analysis. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 8, n. 8, p. 193, may. 2020.
- AL-ORAIBI, A. *et al.* Caring for the carers: understanding long covid in our diverse healthcare workforce. **BMJ**, London, v. 377, p.1152, may. 2022.
- ALSHUKAIRI, A. N. *et al.* Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 22, n. 6, p. 1113–1115, jun. 2016.
- AL HUSSAIN, O. Clinical characteristics and Co-morbidities among patients admitted with COVID-19. **Annals of Medicine and Surgery**, London, v. 78, p. 103898, jun. 2022.
- AL-TAWFIQ, J. A.; MEMISH, Z. A. Serologic testing of coronaviruses from MERS-CoV to SARS-CoV-2: Learning from the past and anticipating the future. **Travel Medicine Infectious Disease**, Amsterdam, v. 37, p.101785, jun. 2020.
- AL MASKARI *et al.* Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 102, p. 32–36. jan. 2021.
- ANDERSON, E. M. *et al.* Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. **Cell**, Cambridge, v. 184, n. 7, p. 1858-1864.e10, apr. 2021.
- ANTONELLI, M. *et al.* Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 22, n. 1, p. 43–55. jan. 2022.
- AYDIN, S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. **Peptides**, Fayetteville, v. 72, p. 4-15, oct, 2015.
- BECKER, M. *et al.* Exploring beyond clinical routine SARS-CoV-2 serology using MultiCoV-Ab to evaluate endemic coronavirus cross-reactivity. **Nature Communications**, London, v. 12, n. 1, p. 1152, feb. 2021.

BECKER, M. *et al.* Going beyond clinical routine in SARS-CoV-2 antibody testing - A multiplex corona virus 2 antibody test for the evaluation of cross-reactivity to endemic coronavirus antigens. **Nature Communications**, London, p.1-36, aug. 2020.

BEZERRA, I. N. M. *et al.* Integração ensino e serviço no contexto da pandemia de COVID-19: relato de experiência da práxis dos residentes sanitários na vigilância epidemiológica. **Revista visa em debate sociedade, ciência e tecnologia**, Vitória de Santo Antão, v. 9, n. 1, p. 55 – 60, fev. 2021.

BIRYUKOV, J. *et al.* Increasing Temperature and Relative Humidity Accelerates Inactivation of SARS-CoV-2 on Surfaces. **American Society for Microbiology**, Washington, v. 5, n. 4, p. e00441-20, jul. 2020.

BORTOLOTTI, D. *et al.* Tlr3 and tlr7 rna sensor activation during SARS-CoV-2 infection. **Microorganisms**, Basel, Switzerland, v. 9, n. 9, p. 1820, aug. 2021.

BODE, B. *et al.* Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. **Journal of Diabetes Science and Technology**, Foster City, v. 14, n. 4, p. 813–821, jul. 2020.

BOES, M. *et al.* A Critical Role of Natural Immunoglobulin M in Immediate Defense Against Systemic Bacterial Infection. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 188, n. 12, p. 2381–2386, dec. 1998.

BUENO-HERNÁNDEZ, N. *et al.* High Incidence Rate of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers at a Dedicated COVID-19 Hospital: Experiences of the Pandemic from a Large Mexican Hospital. **Healthcare**, Basel, Switzerland, v. 10, n. 5, p. 896, may, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – Covid-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022 (a).

BRASIL. Portaria Nº 454, de 20 de março de 2020. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, Distrito Federal, p. 1, mar. 2020 (b).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial**, Semana Epidemiológica 51 (13 a 19/12/2020). Brasília, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos>. Acesso em: 21 set 2022. (c)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial** - Semana Epidemiológica 47 - 20/11/2022 a 26/11/2022, Brasília, 2022b. Disponível em: Boletim Epidemiológico Nº 141 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil) ([www.gov.br](http://www.gov.br)). Acesso em 05 dez. 2022. (d)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial** - Semana Epidemiológica 32 – 02/08/2022 a 08/08/2022, Brasília, 2022c. Disponível em:

boletim-epidemiologico-covid-19-no-26.pdf (www.gov.br). Acesso em 05 dez. 2022.  
(e)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2021**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 (f).

BRAULE PINTO, A. L. C. *et al.* Increased risk of health professionals to feel traumatized during the COVID-19 pandemic. **Scientific Reports**, London, v. 11, n. 1, p. 18286, sep. 2021.

BLACK, C. A. A brief history of the discovery of the immunoglobulins and the origin of the modern immunoglobulin nomenclature *Immunology and Cell Biology*. **Nature Publishing Group**, Adelaide, South Australia, v. 75, n. 1, p. 65-68, feb. 1997.

CALLAWAY, E. Coronavirus vaccines: five key questions as trials begin. **Nature**, London, v. 579, n. 7800, p. 481, mar. 2020.

CANINI, L.; WOOLHOUSE, M. E. J.; MAINES, T. R.; CARRAT, F. Heterogeneous shedding of influenza by human subjects and its implications for epidemiology and control. **Scientific Reports**, Paris, v. 6, p.1-9, dec. 2016.

CARRILLO, J. *et al.* Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Catalonia, Spain, v. 538, p. 187–191, jan. 2021.

CASCELLA M, *et al.* Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island (FL)**: StatPearls Publishing, jan. 2022 –PMID: 32150360.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Duration of Isolation and Precautions for Adults with Covid-19**. Updated Set 14, 2021. Disponível em <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Acesso em: 03 dez. 2022<sup>a</sup>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Science Brief: Options to Reduce Quarantine for Contacts of Persons with SARS-CoV-2 Infection Using Symptom Monitoring and Diagnostic Testing**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-options-to-reduce-quarantine.html>. Acesso em: 03 dez. 2022<sup>b</sup>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Symptoms of COVID-19**. Updated Oct. 26, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Acesso em: 19 dez. 2022<sup>c</sup>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Acesso em: 26 maio 2022d.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **CDC COVID-19 Study Shows mRNA Vaccines Reduce Risk of Infection by 91 Percent for Fully Vaccinated People**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0607-mrna-reduce-risks.htm>. Acesso em: 19 dez. 2022e.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Long COVID or Post-COVID Conditions**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acesso em: 18 mai. 2022. (f)

CHANSAENROJ, J. *et al.* Long-term persistence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein-specific and neutralizing antibodies in recovered COVID-19 patients. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 17, n. 4, p. 1-16, apr. 2022.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10223, p. 507–513, feb. 2020.

CHIA, P. Y. *et al.* Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine breakthrough infections: a multicentre cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 28, n. 4, p. 612.e1-612.e7, apr. 2022.

CHIA, P. Y. *et al.* Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. **Nature Communications**, London, v.11, n. 1, p. 2800, may. 2020.

CHEN, W. *et al.* Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. **Journal of Medical Microbiology**, Edinburgh, Livingstone, v. 53, n. 5, p. 435–438, may. 2004.

CHOE, P. G. *et al.* MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 23, n. 7, p. 1079–1084, jul. 2017.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (Cofen). **Observatório da Enfermagem**. Disponível em: [www.observatoriodaenfermagem.cofen.gov.br](http://www.observatoriodaenfermagem.cofen.gov.br). Acesso em: 05 jan. 2023.

COFFMAN R. L.; LEBMAN D. A.; ROTHMAN P. Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switching. **Advances in Immunology**, New York, v. 54, p. 229-270, 1993.

CORMAN, V. M. *et al.* Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 62, n. 4, p. 477–483, feb. 2015.

CUI, S. N.; TAN, H. Y.; FAN, G. C. Immunopathological Roles of Neutrophils in Virus Infection and COVID-19. **In Shock**, Augusta, v. 56, n. 3, p. 345–351, sep. 2021.

CYRANOSKI, D. China is promoting coronavirus treatments based on unproven traditional medicines. **Nature**, London, p.1476-4687, may. 2020.

DA SILVA, P. G. *et al.* Evidence of Air and Surface Contamination with SARS-CoV-2 in a Major Hospital in Portugal. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 19, n. 1, p. 525, jan. 2022.

DAN, J. M. *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. **Science**, New York, v. 371, n. 6529, p. 1–22, feb. 2021.

DANIEL, W. *et al.* Early Evidence of the Effect of SARS-CoV-2 Vaccine at One Medical Center. **New England Journal of medicine**, Boston, v. 384, n. 20, p. 1962–1963, may. 2021.

DAFALLAH ALBASHIR, A. A. The potential impacts of obesity on COVID-19. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, London, v. 20, n. 4, p. E109–E113, jul. 2020.

DEEKS, J. *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, vol. 6, n.6, p. 1-302, jun. 2020.

DE WIT, E. *et al.* SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, London, v.14, n. 8, p. 523-534, aug. 2016.

DITTADI, R.; AFSHAR, H.; CARRARO, P. Two SARS-CoV-2 IgG immunoassays comparison and time-course profile of antibodies response. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 99, n. 4, p.1-6, apr. 2021.

DHOUIB, W. *et al.* The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, London, v. 10, n. 1, p. 101, apr. 2021.

DOREMALEN, N. VAN; BUSHMAKER, T. Correspondance Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of medicine**, Boston, v. 382, n. 16. p. 1564-1567, apr. 2020.

DU, X. *et al.* COVID-19 patient with an incubation period of 27 d: A case report. **WJCC**, Hong Kong, v. 9, n. 21, p. 5955- 5962, jul. 2021.

DROBNIK, J. *et al.* COVID-19 among Healthcare Workers in the University Clinical Hospital in Wroclaw, Poland. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 18, n. 11, p. 5600, may. 2021.

- ELIEZER, M. *et al.* Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. **JAMA Otolaryngology–Head&Neck Surgery**, Chicago, v. 146, n. 7, p. 674–675, jul. 2020.
- ENGVALL, E. The ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **Clinical Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 319–320, feb. 2010.
- FOURATI, S. *et al.* SARS-CoV-2 viral loads and serum IgA/IgG immune responses in critically ill COVID-19 patients. **Intensive Care Medicine**, Berlin, New York, v. 46, n. 9, p. 1781–1783, sep. 2020.
- GABER, T. A. Z. K.; ASHISH, A.; UNSWORTH, A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. **Occupational Medicine**, Oxford, v. 71, n. 3, p. 144–146, jun. 2021.
- GARCIA-BASTEIRO, *et al.* Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. **Nature Communications**, London, v. 11, n. 1, p. 3500, jul. 2020.
- GARCIA-BELTRAN, W. F. *et al.* Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. **Cell**, Cambridge, v. 184, n. 9, p. 2372–2383, apr. 2021.
- GANDHI, M.; YOKOE, D. S.; HAVLIR, D. V. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 22, p. 2158-2160, may, 2020.
- GIACOMELLI, A. *et al.* Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients with Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 71, n. 15, p. 889 - 890, jul. 2020.
- GU, W. *et al.* The molecular mechanism of SARS-CoV-2 evading host antiviral innate immunity. **In Virology Journal**, London, v. 19, n. 1, p. 49, mar. 2022.
- GRIFONI, A. *et al.* Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. **Cell**, Cambridge, v. 181, n. 7, p. 1489-1501, jun. 2020.
- GUO, L. *et al.* Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 71, n.15, p. 778–785, jul. 2020.
- GUO, W. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, Oxford, v. 36, n. 7, p. 3319, mar. 2020.
- GUPTA, R.; HUSSAIN, A.; MISRA, A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. **In European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 74, n. 6, p. 864–870, jun. 2020.

GUIMARÃES, L. E. *et al.* Vaccines, adjuvants and autoimmunity. In **Pharmacological Research**, London, v. 100, p. 190–209, oct. 2015.

GEURTSVANKESSEL, C. H. *et al.* An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. **Nature Communications**, London, v. 11, n. 1, p. 3436, jul. 2020.

GUDBJARTSSON, D. F. *et al.* Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. **New England Journal of medicine**, Boston, v. 383, n. 18, p. 1724–1734, oct. 2020.

GRÉGOIRE, C. *et al.* Predictive factors for the presence and long-term persistence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare and university workers. **Scientific Reports**, Liège, v. 12, n. 9790, jun. 2022.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **Journal of Pathology**, London, v. 203, n. 2, p. 631–637, jun. 2004.

HARMER, D. *et al.* Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 532, n. 1–2, p. 107–110, dec. 2002.

HARVEY W. T. *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology**, London, v.19, n. 7, p. 409–424, jul. 2021.

HÄUSLER, S. *et al.* Peripartal anti-SARS-CoV-2-IgA/IgG in asymptomatic pregnant women during regional SARS-CoV-2-outbreak, **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 49, n. 6, p. 709-716, fev. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10223, p. 497–506, feb. 2020.

HUANG, A. T. *et al.* A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. **Nature Communications**, London, v. 11, n. 4704, p. 1–16, sep. 2020.

HUANG, S. *et al.* COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. **Hypertension Research**, Toyonaka, v. 43, n. 8, p. 824–831, jun. 2020.

HUANG, LEI. *et al.* Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. **Journal of Infection**, London, v. 80, n. 6, p. e1–e13, jun. 2020.

HUYNEN, P. *et al.* Long-term longitudinal evaluation of the prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare and university workers. **Scientific Reports**, London, v. 12, n. 1, p. 5156, mar. 2022.

- HSUEH, P. R. *et al.* Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 10, n. 12, 1062–1066, dec. 2004.
- HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 271-280, apr. 2020.
- HORNBECK, P. Enzyme-linked immunosorbent assays. **Immunology**, Chapter 2: Unit 2.1, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/0471142735.im0201s01>.
- HODGKIN, P. D.; LEEFL, J.-H.; LYONS, A. B. Brief Definitive Report B Cell Differentiation and Isotype Switching Is Related to Division Cycle Number. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 184, n. 1, p. 277-281, jul.1996.
- HODGKIN, P. D.; CASTLE, B. E.; KEHRY, M. R. B cell differentiation induced by helper T cell membranes: evidence for sequential isotype switching and a requirement for lymphokines during proliferation. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 24, n. 1, p. 239-246, jan. 1994.
- HODGKIN, P. D.; YAMASHITA, R. L.; COFFMAN, R. L.; KEHRY, M. R. Separation of events mediating B cell proliferation and Ig production by using T cell membranes and lymphokines. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 145, n. 7, p. 2025-2034, oct.1990.
- IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Rio de Janeiro: IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe/vitoria-de-santo-antao.html>. Acesso em 12 abril 2021.
- ICTV. **International Committee on Taxonomy of Viruses**. Positive Sense RNA Viruses (2011). ICTV 9th Report (2011). Disponível em: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/222/coronaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae). Acesso em: 06 jan. 2022.
- IDF. **International Diabetes Federation**. Diabetes Atlas. 10th edition, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 31 dez. 2022.
- IVANOV, A., SEMENOVA, E. Long-term monitoring of the development and extinction of IgA and IgG responses to SARS-CoV-2 infection. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 93, n. 10, p. 5953–5960, oct. 2021.
- IP, D. K. M. *et al.* Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 64, n. 6, p. 736–742, mar. 2016.
- ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T.; HORN BROOK, M. M. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 97, n. 6, p. 840-853, dec.1966.

IQTC. **INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE**. Aproximadamente 90% dos brasileiros realizam automedicação, atesta ictq. Disponível em: <https://ictq.com.br/farmacia-clinica/3202-aproximadamente-90-dos-brasileiros-realiza-automedicacao-atesta-ictq>. Acesso em: 27 dez. 2022.

IWASAKI, A., MEDZHITOV, R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. **Nature Immunology**, New York, v. 5, n. 10, p. 987–995, oct. 2004.

IYER, A. S. *et al.* Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. **MedRxiv [Preprint]**, New York, jul. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.18.20155374v1>. Acesso em: 01 maio 2023.

YUN NOH, J. *et al.* Duration of Humoral Immunity and Cross-Neutralizing Activity Against the Alpha, Beta, and Delta Variants After Wild-Type Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Prospective Cohort Study. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 226, n. 6, p. 975-978, sep. 2022.

KADIRVELU, B. *et al.* Variation in global COVID-19 symptoms by geography and by chronic disease: A global survey using the COVID-19 Symptom Mapper. **eClinicalMedicine**, London, v. 45, n. 101317, p. 1-15, mar. 2022.

KARACHALIOU, M. *et al.* Infection induced SARS-CoV-2 seroprevalence and heterogeneity of antibody responses in a general population cohort study in Catalonia Spain. **Scientific Reports**, London, v. 11, n. 1, p. 21571, nov. 2021

KATZ, M. H. Regardless of Age, Obesity and Hypertension Increase Risks with COVID-19. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 181, n. 3, sep. 2020.

KHADKE, S. *et al.* Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. **In Virology Journal**, London, v. 17, n. 1, p. 154, oct. 2020.

KEYT, B. A. *et al.* Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. **Antibodies**, Basel, v. 9, n. 4, p. 53, oct. 2020.

KIRCHDOERFER, R. N. *et al.* Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. **Nature**, London, v. 531, n. 7592, p. 118–121, mar. 2016.

KOWITDAMRONG, E. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with differing severities of coronavirus disease 2019. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 15, n. 10, p. e0240502, oct. 2020.

KUMAR, N. *et al.* Structure of the secretory immunoglobulin A core. **Science**, New York, v. 367, n. 6481, p. 1008–1014, feb. 2020.

KLINGLER, J. *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce a greater array of spike-specific antibody isotypes with more potent complement binding capacity than natural infection. **Frontiers in Immunology**, New York, p. 1-35, may. 2021.

KINGE, C. W. *et al.* Persistent Symptoms among Frontline Health Workers Post-Acute COVID-19 Infection. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 19, n. 10, p. 5933, may. 2022.

LARENAS-LINNEMANN, D. *et al.* Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. **World Allergy Organization Journal**, Philadelphia, v. 13, n. 11, p. 1-28, nov. 2020.

LI, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. **Annual Review of Virology**, California, v. 3, n. 1, p. 237–261, sep. 2016.

LI, G.; DE CLERCQ, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). **In Nature reviews**, London, v. 19, n. 3, p. 149–150, mar. 2020.

LI, J. *et al.* Mild manifestations of covid-19 in healthcare workers. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 14, n. 12, p.1–5, dec. 2020.

LI, K. *et al.* Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. **Nature Communications**, London, v. 11, n. 1, p. 6044, nov. 2020.

LI, Y. *et al.* Structural insights into immunoglobulin M. **Science**, New York, v. 367, n. 6481, p. 1014–1017, feb. 2020.

LINTON, N. M. *et al.* Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 9, n. 2, p. 538, feb. 2020.

LE BON, A.; TOUGH, D. F. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. **Current Opinion in Immunology**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 432–436, aug. 2002.

LAUER, S. A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 172, n. 9, p. 577–582, may. 2020.

LEUNG, C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. **Reviews in Medical Virology**, Chichester, v. 30, n. 3, p. 5–8, may. 2020. (a)

LEUNG, C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. **Mechanisms of Ageing and Development**, Lausanne, v. 188, p.111255, jun. 2020. (b)

LIU, Q. *et al.* The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. **The Lancet Global Health**, England, v. 8, n. 6, p. e790–e798, jun. 2020.

LIU, W. J. *et al.* T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 137, p. 82-92, jan. 2017.

LONG, Q. X. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, New York, v. 26, n. 6, p. 845–848, jun. 2020.

LEBIEN, T. W.; TEDDER, F. T. B lymphocytes: how they develop and function. **Blood**, New York, v. 112, n. 5, p. 1570-1580, sep. 2008.

LIGHTER, J. *et al.* Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 71, n. 15, p. 896-897, jul. 2020.

LIEW, F. *et al.* SARS-CoV-2 specific nasal IgA wanes 9 months after hospitalisation with COVID-19 and is not induced by subsequent vaccination. **EBioMedicine**, Amsterdam, v. 87, p. 104402, 2023.

LIPPI, G. *et al.* Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. **In Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v. 58, n. 7, p. 1156–1159, jun. 2020.

LEGROS, V. *et al.* A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. **Cellular and Molecular Immunology**, Beijing, v. 18, n. 2, p. 318–327, feb. 2021.

LU, L. L. *et al.* Beyond binding: Antibody effector functions in infectious diseases. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 18, n. 1, p. 46–61, jan. 2018.

LUMLEY, S. F. *et al.* The Duration, Dynamics, and Determinants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Responses in Individual Healthcare Workers. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 73, n. 3, p. e699–e709, aug. 2021.

LUCAS, C. *et al.* Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine induced immunity, **Nature**, London, v. 600, n. 7889, p. 523–529, dec. 2021.

LV, H. *et al.* Cross-reactive Antibody Response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. **Cell Reports**, Cambridge, v. 31, n. 9, p. 107725, jun. 2020.

MA, H. *et al.* Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. **Cellular and Molecular Immunology**, Beijing, China, v. 17, n. 7, p. 773–775, jul. 2020.

MAIOR, C. B. S. Seroprevalence of SARS-CoV-2 on health professionals via Bayesian estimation: a Brazilian case study before and after vaccines. **Acta Tropica**, Basel, v. 233, sep. 2022.

MACPHERSON, A. J. *et al.* The immune geography of IgA induction and function. **Mucosal Immunology**, New York, v.1, n. 1, p. 11-22, jan. 2008.

MARTIN-DELGADO, J., *et al.* Contributing factors for acute stress in healthcare workers caring for COVID-19 patients in Argentina, Chile, Colombia, and Ecuador. **Scientific Reports**, London, v. 12, n. 1, p. 8496, may. 2022.

MAXMEN A. The researchers taking a gamble with antibody tests for coronavirus. **Nature**. London, 2020 Apr 21. doi: 10.1038/d41586-020-01163-5. Epub ahead of print. PMID: 32322032. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01163-5>. Acesso em: 10 set. 2022.

MEGA, E. R. Latin America's embrace of unproven covid treatment hinders drug trials. **Nature**, London, v. 586.n. 7830, p. 481-482, oct. 2020.

MENGES, D. *et al.* Heterogenous humoral and cellular immune responses with distinct trajectories post-SARS-CoV-2 infection in a population-based cohort. **Nature communications**, London, v. 13, n. 1, p. 4855, aug. 2022.

MIN, C. K. *et al.* Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. **Scientific Reports**, London, v. 6, n. 25359, may. 2016.

MYOUNG-DON, OH. *et al.* Viral Load Kinetics of MERS Coronavirus Infection (2016). **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 375, n. 13, p. 1303–1305, sep. 2016.

MIZUMOTO, K. *et al.* Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. **Euro Surveill**, Saint-Maurice, v. 25, n. 10, p. 1-5, mar. 2020.

MAHASE, E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated?, **BMJ**, London, v. 372, n. 158, p. 1-2, jan. 2021.

MASTERS, P. S. The Molecular Biology of Coronaviruses. **In Advances in Virus Research**, New York, v. 66, p. 193–292, 2006.

MARQU`ES, M.; DOMINGO, J. L. Contamination of inert surfaces by SARS-CoV-2: Persistence, stability and infectivity. A review. **Environmental Research**, New York, v. 193, n. 2021, p. 1–7, feb. 2021.

MEDEIROS, T. *et al.* Timeline analysis of IgA and IgG levels in Covid-19 hospitalized patients according to the clinical outcome. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 57, p. 1- 7, mar. 2021.

MEINBERGER, D. *et al.* Analysis of IgM, IgA, and IgG isotype antibodies Directed against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ORF8 in the course of COVID-19. **Scientific Reports**, London, v. 11, n. 1, p. 8920, apr. 2021.

MODY, L. *et al.* Environmental contamination with SARS-CoV-2 in nursing homes. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 70, n. 1, p. 29–39, 1 jan. 2021.

MORTAZ, E. *et al.* The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 11, p. 2037, aug. 2020.

MURRAY, S. M. *et al.* The impact of pre-existing cross-reactive immunity on SARS-CoV-2 infection and vaccine responses. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 1. p. 1-13, dec. 2022.

NAQVI, A. A. T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, Amsterdam, v. 1866, n. 10, p. 165878, oct, 2020.

NEHME, M. *et al.* Covid-19 symptoms: Longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. **In Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 174, n. 5, p. 723–725, may. 2021.

NORTON, A. *et al.* Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach. **In The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 21, n. 5, p. 601-602, may. 2021.

NOUSHAD, M. *et al.* A Global Survey of COVID-19 Vaccine Acceptance Among Healthcare Workers. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 9, n. 794673, feb. 2022.

NG, K. W. *et al.* Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. **Science**, New York, v. 370, n. 6522, p. 1339-1343, dec. 2020.

OUYANG, H. *et al.* The increase of PTSD in front-line health care workers during the COVID-19 pandemic and the mediating role of risk perception: a one-year follow-up study. **Translational Psychiatry**, New York, v. 12, n. 180, may. 2022.

O'KENNEDY R; BYRNE M; O'FAGAIN C; BERNS G. Experimental section: a review of enzyme-immunoassay and a description of a competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin concentrations. **Biochemical Education**, Dublin, v. 18, n. 3, p. 136 – 140, jul. 1990.

OKOYE, O. C. *et al.* Self-medication practices and its determinants in health care professionals during the coronavirus disease-2019 pandemic: cross-sectional study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Dordrecht, v. 44, n. 2, p. 507–516, apr. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 39**. Geneva: WHO, 28 fev. 2020. Disponível em: 20200228-sitrep-39-covid-19.pdf (who.int). Acesso em: 22 abr. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 1**. Geneva: OMS, 21 jan. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 10**. Geneva: OMS, 30 jan. 2020b. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330775/nCoVsitrep30Jan2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 05 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 11**. Geneva: OMS, 31 jan. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330776/nCoVsitrep31Jan2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 05 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 22**. Geneva: OMS, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2). Acesso em: 05 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care: WHO guidelines**. Geneva, abr. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51**. Geneva: OMS, 11 mar. 2020f. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10); Acesso em: 09 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-CoV-2**. Geneva: OMS, 2021. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-%28covid-19%29-variants-of-sars-cov-2?gclid=EAlaIqobChMlu7r0msKE\\_AIVCjORCh0S2wfGEAAYASAAEgJ3s\\_D\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-%28covid-19%29-variants-of-sars-cov-2?gclid=EAlaIqobChMlu7r0msKE_AIVCjORCh0S2wfGEAAYASAAEgJ3s_D_BwE). Acesso em: 18 dez. 2022.

ONCHONGA, D.; OMWOYO, J.; NYAMAMBA, D. Assessing the prevalence of self-medication among healthcare workers before and during the 2019 SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Kenya. **Saudi Pharmaceutical Journal**, Dordrecht, v. 28, n. 10, p. 1149–1154, oct. 2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Roteiro para melhorar e garantir a boa ventilação de ambientes fechados no contexto da doença causada pelo novo coronavírus, COVID-19**. New York: OPAS, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339857>. Acesso em 12 fev 2022.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Transmissão do SARS-CoV-2 implicações para as precauções de prevenção de infecção**. New York: OPAS, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333114>. Acesso em 13 fev 2022.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Diretrizes provisórias de Biossegurança Laboratorial para o Manuseio e Transporte de Amostras Associadas ao Novo Coronavírus 2019 (COVID-19)**. New York: OPAS, 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51914>. Acesso em 12 abr 2022.

- ORTEGA, N. *et al.* Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. **Nature Communications**, London, v. 12, n. 1, p. 4740, aug. 2021.
- PADOAN, A. *et al.* IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 507, p. 164-166, aug. 2020.
- PILER, P. *et al.* Nationwide increases in anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies between October 2020 and March 2021 in the unvaccinated Czech population. **Communications Medicine**, London, v. 2, n. 19, mar. 2022.
- PARHAM, Peter. **O sistema imune**. 3. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2011. 608p.
- PARK, W. B. *et al.* Kinetics of serologic responses to mers coronavirus infection in humans, South Korea. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 12, p. 2186–2189, dec. 2015.
- PAN, L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 115, n. 5, p. 766–773, may. 2020.
- PATROZOU, E.; MERMEL, L. A. Does Influenza Transmission Occur from Asymptomatic Infection or Prior to Symptom Onset?. **In Public Health Reports**, Hyattsville, v. 124, n.2, p. 193-196, mar. 2009.
- PETERS, C. *et al.* Long-Term Effects of COVID-19 on Workers in Health and Social Services in Germany. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 19, n. 12, p. 6983, jun. 2022.
- PERICO, L. *et al.* Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. **In Nature Reviews Nephrology**, London, v. 17, n. 1, p. 46–64, jan. 2021.
- PLATTEN, M. *et al.* Cumulative Incidence of SARS-CoV-2 in Healthcare Workers at a General Hospital in Germany during the Pandemic—A Longitudinal Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 19, n. 4, p. 2419, feb. 2022.
- PRADENAS, E. *et al.* Stable neutralizing antibody levels 6 months after mild and severe COVID-19 episodes. **Medicine**, New York, v. 2, n. 3, p. 313-320, mar. 2021.
- PREMRAJ, L. *et al.* Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 434, n. 120162, mar. 2022.
- VITÓRIA DE SANTO ANTÃO. Prefeitura da cidade da Vitória de Santo Antão. **A cidade**. Vitória de Santo Antão, PE: Prefeitura, 2022a. Disponível em:

<https://www.prefeituradavitoria.pe.gov.br/portal/index.php/a-cidade/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO. Prefeitura da cidade da Vitória de Santo Antão. **Boletim epidemiológico de Vitória de Santo Antão**. Vitória de Santo Antão, PE: Prefeitura, 2022b. Disponível em: <https://transparencia.prefeituradavitoria.pe.gov.br/app/pe/vitoria-de-santo-antao/1/covid-19/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 04 jan. 2022.

PILZ, S. *et al.* SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. **Environmental Research**, New York, v. 209, n. 112911, jun. 2022.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Allergy and Immunology Society of Thailand, Bangkok, v. 38, n. 1, p. 1- 9, 1 mar. 2020.

POLETTI, P. *et al.* Seroprevalence of and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers During the Early COVID-19 Pandemic in Italy. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 4 n. 7, p. e2115699, jul. 2021.

POPULATIONU.COM. **População Wuhan**. Disponível em: <https://www.populationu.com/cities/wuhan-population>. Acesso em: 19 nov. 2022.

QIN, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 71, n. 15, p. 762 768, jul. 2020.

QIN, J. *et al.* Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. **Science Advances**, Cold Spring Harbor, v. 6, n. 33, p. 1–16, mar. 2020.

RAWLINSON, S.; CIRIC, L.; CLOUTMAN-GREEN, E. COVID-19 pandemic – let's not forget surfaces. **Journal of Hospital Infection**, New York, v. 105, n. 4, p. 790–791, aug. 2020.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, may. 2020.

ROSADO, J. S. *et al.* Multiplex assays for the identification of serological signatures of SARS-CoV-2 infection: an antibody-based diagnostic and machine learning study. **The Lancet Microbe**, Oxford, v. 2, n. 2, p. e60-e69, feb. 2021.

ROTHER, C. *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 10, p. 970–971, mar. 2020.

RUIQI REN, M. D. *et al.* Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Persons Entering China from April 16 to October 12, 2020. **Jama Network**, Chicago, v. 325, n. 5, p. 489 – 492, feb. 2021.

RYAN, D. H.; RAVUSSIN, E.; HEYMSFIELD. S. COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. **Obesity**, Silver Spring, v. 28, n. 5, p. 847, may. 2020.

SECCHI, M. *et al.* COVID-19 survival associates with the immunoglobulin response to the SARS-cov-2 spike receptor binding domain. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 130, n. 12, p. 6366–6378, dec. 2020.

SCIALO, F. *et al.* ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. **Lung Springer**, Heidelberg, v. 198, n. 6, p. 867-877, dec. 2020.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Boletim epidemiológico COVID-19 Boletim n. 991**. Recife: Secretaria Estadual de Saúde, 03 jan. 2023. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/boletim-epidemiologico-covid-19>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **In Cell**, Cambridge, v. 184, n. 4, p. 861–880, feb. 2021.

SHIN, H. S. *et al.* Immune Responses to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during the Acute and Convalescent Phases of Human Infection. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago v. 68, n. 6, p. 984–992, mar. 2019.

SILVA, J. D. *et al.* Covid-19: A chave é o Sistema Imune. **Sociedade Brasileira de Imunologia**, São Paulo, v. 19, jul. 2020.

SUNGNAK, W. *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, New York, v. 26, n. 5, p. 681-687, maio 2020.

SUTHAR, M. S. *et al.* Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. **Cell Reports Medicine**, Cambridge, v. 1, n. 3, jun. 2020.

STEFAN, N. *et al.* Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. **In Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 16, n. 7, p. 341–342, jul. 2020.

TAN, L. *et al.* Air and surface contamination by SARS-CoV-2 virus in a tertiary hospital in Wuhan, China. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 99, p. 3-7, out. 2020.

TEIXEIRA, C. F. S. *et al.* The health of healthcare professionals coping with the covid-19 pandemic. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3465-3474, sep. 2020.

TODT, D. *et al.* A realistic transfer method reveals low risk of SARS-CoV-2 transmission via contaminated euro coins and banknotes. **Science**, Cambridge, v. 24, n. 8, p. 1-15, ago. 2021.

WUHAN. **Boletim Estatístico de 2019 do Desenvolvimento Econômico e Social Nacional da Cidade de Wuhan**. Wuhan: [s. n.], 2020. Disponível em: [http://tjj.wuhan.gov.cn/tjfw/tjgb/202004/t20200429\\_1191417.shtml](http://tjj.wuhan.gov.cn/tjfw/tjgb/202004/t20200429_1191417.shtml). Acesso em: 19 nov. 2022.

TOMASI, T. B.; ZIGELBAUM, A. S. The selective occurrence of  $\gamma$  globulins in certain body fluids. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 42, n 10, p 1552-1560, oct. 1963.

TOURE, A. *et al.* Self-medication against COVID-19 in health workers in Conakry, Guinea. **Journal of Public Health in Africa**, Pavia, v. 13, n. 2, p. 2082, jul. 2022.

TOOR, S. M. *et al.* T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. **Immunology**, Oxford, v. 162, n. 1, p. 30–43, jan. 2021.

THE IMMUNOGLOBULINS. **British Medical Journal**, London, v. 4, n. 5733, p. 445-446, nov. 1970.

THOMSON C. A. IgG structure and function. *In*: RATCLIFFE, M.J.H. (ed.). **Encyclopedia of Immunobiology**. v. 2. Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2016. p. 15–22.

TRAN, V. T. *et al.* Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. **Journal Nature Communications**, London, v. 13, n. 1812, apr. 2022.

UNDERWOOD, A. P. *et al.* Neutralisation titres against SARS-CoV-2 are sustained 6 months after onset of symptoms in individuals with mild COVID-19. **EBioMedicine**, Amsterdam, v. 71, p. 1- 10, sep. 2021.

VALSECCHI, M. C. Recruiting innate immunity against SARS-CoV-2. **Nature Italy**, Italy, feb. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d43978-022-00020-5>. Acesso em: 10 mai. 2023.

WANG, D. *et al.* Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. **Critical Care**, London, v. 24, n.1, p. 188, apr. 2020.

WANG, Y. *et al.* A case of COVID-19 with an ultralong incubation period. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 42, n. 2, p. 242–243, feb. 2021.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, mar. 2020.

WHEATLEY, A. K. *et al.* Evolution of immunity to SARS-CoV-2. **Nature Communications**, London, v. 12, n. 1, p. 1162, feb. 2020.

WOOF, J. M.; KERR, M. A. The function of immunoglobulin A in immunity. **In Journal of Pathology**, London, v. 208, n. 2, p. 270–282, 2006.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, London, v. 579, n. 7798, p. 265–269, mar. 2020.

XIANG ONG, S. W. *et al.* Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 16, p. 1610–1612, apr. 2020.

XIONG, S. *et al.* Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **BMC Infectious Diseases**, Boston, v. 20, n. 787, oct. 2020.

XU, H. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, London, v. 12, n. 1, p. 8, feb. 2020.

YAN BAI, M. D. *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **Jama**, Chicago, v. 232, n. 14, p. 1406 – 1407, apr. 2020.

YAHAV, D. *et al.* Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. **In Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 27, n. 3, p. 315–318, mar. 2021.

YU, H. Q. *et al.* Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. **In European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 56, n. 2, p. 2001526, aug. 2020.

ZERVOU, F. N. *et al.* SARS-CoV-2 antibodies: IgA correlates with severity of disease in early COVID-19 infection. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 93, n. 9, p. 5409–5415, sep. 2021.

ZENG, W. *et al.* Characterization of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients reveals highly potent neutralizing IgA. **In Signal Transduction and Targeted Therapy**, London, v. 6, n. 35, jan. 2021.

ZELINI, P. *et al.* Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy and persistence of antibody response. **New Microbiologica**, Pavia, v. 45, n. 3, p.181-189, jul. 2022.

ZIEGLER, C. G. K. *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. **Cell**, Cambridge, v. 181, n. 5, p. 1016-1035, may. 2020.

- ZHAO, J. *et al.* Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 71, n. 16, p. 2027- 2034, mar. 2020.
- ZHANG, J. *et al.* Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 26, n. 6, p. 767-772, jun. 2020.
- ZHANG, J. J. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Copenhagen, v. 75, n. 7, p. 1730–1741, jul. 2020.
- ZHUANG, M. W. *et al.* Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 92, n. 11, p. 2693–2701, nov. 2020.
- ZHAN, Y. *et al.* SARS-CoV-2 immunity and functional recovery of COVID-19 patients 1-year after infection. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, London, v. 6, n. 1, p. 368, oct. 2021.
- ZHANG, Y. Z.; HOLMES, E. C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. **Cell**, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 223–227, 2020.
- ZHANG, Z. J. *et al.* Epidemiological features of COVID-19 patients with prolonged incubation period and its implications for controlling the epidemics in China. **BMC Public Health**, London, v. 21, n. 1, p. 2239, dec. 2021.
- ZHANG, Z. *et al.* Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly. **Nature Communications**, London, v. 13, n. 1, p. 4399, aug. 2022.
- ZHU, W. *et al.* Effects of prolonged incubation period and centralized quarantine on the COVID-19 outbreak in Shijiazhuang, China: a modeling study. **BMC Medicine**, London, v. 19, n. 1, p. 308, dec. 2021.
- ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

## ANEXO A – REGULAMENTO DE BIOREPOSITÓRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA



### REGULAMENTO DE BIORREPOSITÓRIO

Este regulamento destina-se à constituição e à determinação do modo de funcionamento do Biorrepositório ligado à pesquisa abaixo citada, registrada no CEP-CAV sob o CAAE 31324220.9.0000.9430) e descreve as responsabilidades das partes envolvidas (CAV/UFPE e FIOCRUZ e Ana Lisa do Vale Gomes). Este regulamento descreve ainda o detalhamento técnico referente ao armazenamento das amostras biológicas. Para elaboração do mesmo foi seguida a resolução específica sobre o assunto (Resolução CNS Nº 441/2011 e Portaria MS 2201 de 14-09-2011).

1. **Identificação do protocolo de pesquisa:** DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA, IgM e IgG) E PERFIL DE CITOCINAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE.

Pesquisador responsável: ANA LISA DO VALE GOMES

Coparticipação: Instituto Oswaldo Cruz – IAM/FIOCR

2. **Justificativa de necessidade e oportunidade para utilização futura das amostras biológicas humanas:** A principal justificativa para essa pesquisa é a necessidade de diagnóstico para os pacientes possam ser afastados de suas funções, devidamente acompanhados, assim como saber a prevalência da doença e auxilia na tomada de decisões nas políticas de combate a pandemia.

Se justificativa a necessidade de criação do biorrepositório afim de que possamos acessar, se necessário as amostras posteriormente para continuar as pesquisas sobre a imunopatogênese da COVID-19, doença que ainda tem lacunas importantes a serem respondidas.

3. **Descrição das responsabilidades envolvidas, tanto da Instituição quanto dos pesquisadores;**  
**Os pesquisadores do CAV-UFPE** ficam responsáveis pela análise sorológica prevista no projeto e os pesquisadores do IAM responsáveis pelos estudos envolvendo o perfil de citocinas.

4. **Identificação do responsável pela guarda do material;** ANA LISA DO VALE GOMES

**Localização física do depósito:** as amostras de soro serão guardadas em freezer do laboratório de Bioquímica e exercício físico do CAV-UFPE, devidamente identificadas por códigos e pelo período de armazenamento no biorrepositório de 2 anos, até junho de 2022.

**Descrição das amostras biológicas:** até 320 amostras de soro.



5. **Descrição dos procedimentos/métodos:** Uma vez que tenha sintomas suspeitos de Síndrome Gripal, estabelecido pelo médico atendente, o indivíduo será convidado a participar do estudo. Para tal, serão explicados os objetivos do estudo e eles assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão coletados, então 10 ml de sangue periférico em tubos secos. A coleta será feita na região cubital por profissional da prefeitura de Vitória de Santo Antão com treinamento em flebotomia. O sangue passará por processo de centrifugação padrão em laboratório central da prefeitura para coleta do soro. As amostras de soro serão transportadas armazenadas em gelo pelos profissionais da Secretaria de Saúde e enviados ao CAV. Uma alíquota desta amostra será armazenada em freezer do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do CAV-UFE a -20°C para os testes sorológicos que serão realizados no CAV, e outra alíquota será armazenada no ultrafreezer a -80°C, para a análise do perfil de citocinas no laboratório de Imunologia do Instituto de Aggeu Magalhães no Recife, Pernambuco. Todo o transporte das amostras seguirá rigorosamente as orientações de biossegurança laboratorial relativa à doença do coronavírus (COVID-19) e Diretrizes provisórias de Biossegurança Laboratorial para o Manuseio e Transporte de Amostras Associadas ao Novo Coronavírus 2019 (COVID-19), (OPAS/BRA, 2019). O resultado do exame do paciente será enviado a Direção do Serviço de Epidemiologia do município de Vitória de Santo Antão. Caso haja a realização de novos estudos com o material depositado no Biorrepositório, haverá nova submissão para a apreciação do CEP e será solicitado a obtenção de novo consentimento do paciente proprietário da amostra. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (informações e amostras que compõe o biorrepositório), ficarão armazenados em HD externo e freezer em laboratório do CAV sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Lisa do Vale Gomes, no endereço (R. Alto do Reservatório, S/n - Bela Vista, Vitória de Santo Antão - PE, 55608-680) pelo período mínimo de 5 anos.
6. **Descrição da forma de gerenciamento:** As amostras serão recebidas no CAV, receberão código de controle do projeto e identificação do biorrepositório. O registro será feito em planilha com informações que acompanham a amostra, como: data, nome do paciente, informações clínicas.



As amostras serão armazenadas em freezer no laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do CAV-UFPE. Os registros serão feitos na planilha com armazenamento das informações em computador e cópias virtuais de controle, além de registro no caderno de fluxo de amostras. Esse registro acontecerá na entrada das amostras no biorrepositório, uso e saída das mesmas. Será nesse registro que será feito anotações sobre o tempo de gerenciamento das amostras, assim como o descarte final de todas as amostras ao final de 2 anos.

**7. Direitos dos participantes de pesquisa:**

- 7.1. O material biológico humano armazenado no Biorrepositório é de propriedade do participante da pesquisa, permanecendo sob guarda e responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador enquanto depositado neste biorrepositório;
- 7.2. O participante da pesquisa ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta retirada;
- 7.3. A retirada deverá ser formalizada por manifestação escrita/impressa e assinada, pelo participante da pesquisa ou seu representante legal, cabendo a devolução das amostras existentes se este for o desejo do participante;
- 7.4. O participante da pesquisa será informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biorrepositório, quando for o caso;
- 7.5. O participante da pesquisa será comunicado da não permissão de patenteamento ou de utilização comercial de material biológico humano armazenado no Biorrepositório;
- 7.6. O participante será comunicado de todas as novas pesquisas que se pretenda desenvolver com o material do Biorrepositório e receberá um novo TCLE referente a cada nova pesquisa, que deverá ser previamente aprovada pelo CEP-FOP e, quando for o caso, pela CONEP;
- 7.7. O participante receberá aconselhamento genético específico em pesquisas nas quais os resultados das análises tenham potencial de relevância clínica ou implicação clínica para o participante e/ou para seus descendentes;



- 7.8. O participante terá acesso gratuito e garantido às informações associadas ao material estocado e às informações obtidas a partir da análise das amostras.
8. **Prazo de armazenamento das amostras:** o projeto tem duração de dois anos, ou seja até junho de 2022.;
9. **Destinação das amostras ao final do período de realização da pesquisa:** Ao final do projeto as amostras serão descartadas seguindo as regras de biossegurança e de acordo com o descrito no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa;
10. **Descrição dos procedimentos de descarte e destruição das amostras:** Os procedimentos de descarte e destruição de amostras seguem o estabelecido pela RDC Nº 222/2018, da ANVISA e MS. Após a realização das análises descritas no projeto, a sobra do material biológico (soro) que não puder ser recongelada será descartada junto com o seu recipiente de armazenamento (tubos eppendorf). Da mesma forma, serão descartadas as placas utilizadas para leitura. A sobra do soro será descartada diretamente na rede de esgoto (artigo 49, parágrafo 1) e os recipientes utilizados serão imersos em solução de hipoclorito a 1% para descontaminação por trinta minutos. Posteriormente, os recipientes serão descartados em saco branco leitoso com a identificação do símbolo de material com risco biológico, acrescido da expressão resíduo infectante. Posteriormente, esse material será encaminhado para disposição final ambientalmente adequada por empresa contratada pela Universidade.
11. **Pesquisa envolvendo mais de uma instituição:** A pesquisa envolve três instituições: Secretaria de Saúde do Município de Vitória de Santo Antão, Centro Acadêmico de Vitória (CAV), e Instituto Aggeu Magalhães (IAM). A Secretaria de Saúde será responsável pela coleta do sangue, separação do soro e envio deste para o CAV. Apenas o soro será utilizado no projeto, sendo, os outros produtos da centrifugação do sangue, descartados diretamente no laboratório da Secretaria de Saúde seguindo às normas de descarte da instituição. Dessa forma, a Secretaria não realizará nenhum armazenamento de amostras. No CAV, o soro será aliquotado. Uma alíquota de 200 microlitros enviada ao IAM. Uma parte das outras alíquotas será processada no próprio CAV para estudo de imunoglobulinas. As alíquotas que sobrarem serão armazenadas e constituirão o Biorrepositório. Caso seja necessário realizar alguma outra análise nessas alíquotas, o projeto será enviado para aprovação pelo CEP e os voluntários assinarão novo TCLE. No IAM, é esperado que toda a alíquota recebida seja utilizada no estudo das citocinas, desta forma, não será armazenada nenhuma amostra no IAM por tempo superior ao necessário para o estudo. Os dados advindos do estudo realizado no IAM serão publicados em revista científica e enviados para apresentação em congressos. Nestas publicações, constarão os nomes dos pesquisadores participantes do projeto, sejam do IAM ou do CAV.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA



12. Biorrepositório a ser utilizado em/por instituição estrangeira: Não haverá participação estrangeira na pesquisa;



 José Antônio dos Santos  
Vice-diretor  
SIAPE 2936169  
CAV/UFPE

## ANEXO B - FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL

		Nº					
 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE				SIVEP Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO - 05/03/2021			
<b>CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo com *SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O2 menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto.</b> (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no Sivep-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.							
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:			2	Data de 1ªs sintomas		
3	UF:	4	Município:	Código (IBGE):			
5	Unidade de Saúde:			Código (CNES):			
<b>Dados do Paciente</b>							
6	CPF do cidadão:						
7	Nome:						
9	Data de nascimento:			10	(Ou) Idade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
				1-Dia 2-Mês 3-Ano <input type="text"/>			
11	Gestante: <input type="text"/>						
				1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre			
12	Raça/Cor: <input type="text"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado						
				4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não			
				6-Não se aplica 9-Ignorado			
13	Se indígena, qual etnia?						
14	É membro de povo ou comunidade tradicional? (Marcar X)				15		
				Se sim, qual?			
				<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
16	Escolaridade: <input type="text"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série)						
				3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado			
17	Ocupação:			18			
				Nome da mãe:			
<b>Dados de residência</b>							
19	CEP: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>						
20	UF:	21	Município:	Código (IBGE):			
22	Bairro:		23	Logradouro (Rua, Avenida, etc.):		24	
				Nº:			
25	Complemento (apto, casa, etc...):			26			
				(DDD) Telefone:			
				<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
27	Zona: <input type="text"/> 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado			28			
				País: (se residente fora do Brasil)			
<b>Dados Clínicos e Epidemiológicos</b>							
29	Paciente tem histórico de viagem internacional até 14 dias antes do início dos sintomas? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ign						
30	Se sim: Qual país?			31			
				Em qual local?			
32	Data da viagem:			33			
				Data do retorno:			
34	É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						
35	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						
36	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não						
				3- Outro, qual 9-Ignorado			
37	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia						
<input type="checkbox"/> Desconforto Respiratório <input type="checkbox"/> Saturação O <sub>2</sub> < 95% <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Perda do olfato <input type="checkbox"/> Perda do paladar <input type="checkbox"/> Outros							
38	Possui fatores de risco/comorbidades? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X)						
		<input type="checkbox"/> Puérpera (até 45 dias do parto)		<input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica		<input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica	
		<input type="checkbox"/> Síndrome de Down		<input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica		<input type="checkbox"/> Asma	
		<input type="checkbox"/> Diabetes <i>mellitus</i>		<input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica		<input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica	
		<input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão		<input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica		<input type="checkbox"/> Obesidade, IMC <input type="text"/>	
		<input type="checkbox"/> Outros					
39	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha?				40		
				Data da vacinação:			
				<input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			
Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
a mãe amamenta a criança? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado							
Se >= 6 meses e <= 8 anos:							
Data da dose única 1/1: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)							
Data da 1ª dose: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)							
Data da 2ª dose: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)							



## ANEXO C - TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE

**Título do projeto: DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA, IgM e IgG) E PERFIL DE CITOCINAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**Pesquisador responsável: ANA LISA DO VALE GOMES**

**Instituição/Departamento de origem do pesquisador: UFPE/CAV- Núcleo de Enfermagem**

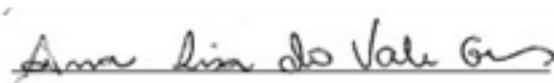
**Telefone para contato: 81 992125752**

**E-mail: [analisa.gomes@gmail.com](mailto:analisa.gomes@gmail.com)**

O pesquisador do projeto acima identificado assume o compromisso de:

- Garantir que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/UFPE e que os dados coletados serão armazenados pelo período mínimo de 5 anos após o término da pesquisa;
- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados serão estudados e divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificá-los;
- Garantir o sigilo relativo às propriedades intelectuais e patentes industriais, além do devido respeito à dignidade humana;
- Garantir que os benefícios resultantes do projeto retornem aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;
- Assegurar que os resultados da pesquisa serão anexados na Plataforma Brasil, sob a forma de Relatório Final da pesquisa;

Vitória de Santo Antão - PE, 28 de Abril de 2020



**Assinatura Pesquisador Responsável**

## ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPE - CENTRO ACADÊMICO  
DE VITÓRIA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO - CAV/UFPE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** "DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA, IgM e IgG) E PERFIL DE CITOCINAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE"

**Pesquisador:** ANA LISA DO VALE GOMES

**Área Temática:**

**Versão:** 8

**CAAE:** 31324220.9.0000.9430

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.671.643

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um pedido de emenda (JUSTIFICATIVA\_DE\_EMENDA\_abri2021.docx de 15/04/21) do projeto aprovado intitulado "DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA, IgM e IgG) E PERFIL DE CITOCINAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE" (CAAE 31324220.9.0000.9430) da pesquisadora responsável profa. Dra. Ana Lisa do Vale Gomes do Centro Acadêmico de Vitória, UFPE.

Seguem abaixo informações dadas pela pesquisadora sobre sua solicitação de emenda:

"As alterações que surgiram para fundamentar a solicitação de apreciação da presente EMENTA do projeto deve se ao fato de o projeto precisará ampliar o número de membros da equipe envolvida na execução do mesmo e o número de amostras a serem analisadas.

Os objetivos propostos inicialmente no projeto estão mantidos e para que os resultados possam ser melhor entendidos e explorados será chamada a pesquisadora Jéssica Andresa Bezerra da Silva.

Os recursos foram ampliados com a aprovação do auxílio ao pesquisador da pesquisadora Alice Araújo Edital PROPG nº 03/2020 -o valor de 11.520 reais e isso viabiliza a ampliação na capacidade de testes executados e resultados disponibilizados aos profissionais de saúde."

A quantidade de testes a serem realizados está diretamente relacionada com o orçamento

**Endereço:** Rua Dr. João Moura, 52 Bela Vista  
**Bairro:** Matriz **CEP:** 55.612-440  
**UF:** PE **Município:** VITORIA DE SANTO ANTAO  
**Telefone:** (81)2134-4152 **E-mail:** cep.cav@ufpe.br

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA, IgM e IgG) E PERFIL DE CITOCINAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Lisa Do Vale Gomes, R. Prof. Bandeira 310/01, São Vicente de Paula, Vitória de Santo Antão. CEP: 556-4-150 – TEL: 81-992125752, analisagomes@gmail.com.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Alice Valença Araújo (81 98524-8338), Mariana Pinheiro Fernandes (81 98875-5666), Ramon Nascimento Da Silva (81 99753-3299), Raquel Da Silva Aragao (81 99504-4527), Alexsandro Costa D Oleron Barreto Dos Santos (81-9986144560), Lívia Teixeira(81 92312564), José Cândido Ferraz Junior (81 91612774), Ewerton Henrique da Conceição (81 82363332) Jônatas Lucas Marcelino da Silva (81 93375904), Marcelo Victor de Arruda Freitas (81 98139689), Isis Lins (81) 98762-0259, Caio Maior (81) 99713-8740, Márcio Moura (81) 98535-4561, João Santana (81) 99830-1930, Leonardo Raupp (81) 995929452, Felipe Felipe (81) 99896-6931, Jéssica Andresa Bezerra da Silva (81 99722 0384) sob a orientação Professora Dra. Ana Lisa Gomes Telefone: (81-992125752), e-mail (analisagomes@gmail.com).

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se da pesquisa e isso não implicará no não recebimento do seu diagnóstico. Caso não aceite participar da pesquisa, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa com o recolhimento da sua amostra, também sem nenhuma penalidade.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

**Descrição da pesquisa:** Essa pesquisa tem por objetivo fazer o diagnóstico da COVID-19 através da pesquisa de anticorpos específico que poderão aparecer no

paciente na fase aguda (IgA, IgM) ou depois que os sintomas já desapareceram (IgG). Além disso, nas mesmas amostras de soro estudar como as citocinas (importantes elementos de defesa) se expressam nesses pacientes. A pesquisa tem como público principalmente os profissionais que estão na linha de frente no combate a pandemia e para isso precisará coletar 10 ml de sangue total, que serão processados na Secretaria de Saúde e o soro enviado ao CAV/UFPE e ao Instituto Aggeu Magalhães para realização da pesquisa. A principal justificativa para essa pesquisa é a necessidade de diagnóstico para os pacientes possam ser afastados de suas funções, devidamente acompanhados, assim como saber a prevalência da doença e auxiliar na tomada de decisões nas políticas de combate a pandemia. A pesquisa terá início em junho e tem duração de até 02 anos ou o tempo que houver kits disponíveis, de acordo com o recurso liberado e orçamento previsto.

Os participantes responderão a um questionário sobre o seu estado clínico (sinais e sintomas relacionados à COVID-19) e serão colhidos 10 ml de sangue, menos do que 01 colher de sopa, por punção de veia do braço, com o auxílio de agulha e seringa. 06 ml de soro serão levados ao Centro Acadêmico de Vitória (CAV) para ser feito o diagnóstico de Covid-19 e análises imunológicas no Aggeu Magalhães. Após sete dias poderá haver nova coleta de sangue, se necessário para confirmação do diagnóstico.

**RISCOS** diretos para os voluntários: Para os participantes da pesquisa os riscos estão relacionados as informações pessoais que acompanharão as amostras de soro, mas que são resguardadas pelo sigilo da pesquisa. Pode haver desconforto durante e após a coleta do sangue, contaminação da área, ou formação de hematoma, no entanto esse procedimento será realizado por profissional de saúde com prática em coleta o que diminui a probabilidade de haver desconforto. Em caso de lesões tardias no local de punção, o voluntário poderá retornar ao local, onde foi realizada a punção para avaliação e encaminhamento, quando necessário. Pode haver, também, constrangimento por ter de responder às perguntas, mas as mesmas serão respondidas na consulta com profissional médico do Centro da Especialidade da Vitória (CESV) em sigilo de consulta.

**BENEFÍCIOS** diretos e indiretos para os voluntários: você receberá informações sobre o seu diagnóstico sorológico da COVID-19, ou seja, se realmente o que você tem ou teve COVID-19. O resultado do exame será repassado para a Secretaria de Saúde do município de Vitória de Santo Antão, ficando sob a responsabilidade da mesma o repasse ao paciente assim como o encaminhamento de tratamento, se necessário, e/ou o afastamento das atividades laborais. O resultado do exame do paciente será enviado a Direção do Serviço de Epidemiologia do município de Vitória de Santo Antão.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. O resultado do exame será encaminhado a Secretaria de Saúde do município de Vitória que é a responsável por encaminhar ao paciente. Se houver a utilização futura do soro não utilizado, no biorrepositório, será solicitado a

obtenção de novo consentimento do paciente proprietário da amostra. Os dados coletados nesta pesquisa (informações e amostras que compõe o biorrepositório), ficarão armazenados em HD externo e freezer em laboratório do CAV sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Lisa do Vale Gomes, no endereço (acima informado) pelo período de até 02 anos (junho de 2022), após esse prazo a amostra será descartada seguindo orientações de biossegurança.

"9.1. O material biológico humano armazenado no Biorrepositório é de propriedade do participante da pesquisa, permanecendo sob guarda e responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador enquanto depositado neste Biorrepositório;

9.2. O participante da pesquisa ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta retirada;

9.3. A retirada deverá ser formalizada por manifestação escrita/impressa e assinada, pelo participante da pesquisa ou seu representante legal, cabendo a devolução das amostras existentes se este for o desejo do participante;

9.4. O participante da pesquisa será informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biorrepositório, quando for o caso;

9.5. O participante da pesquisa será comunicado da não permissão de patenteamento ou de utilização comercial de material biológico humano armazenado no Biorrepositório;

9.6. O participante será comunicado de todas as novas pesquisas que se pretenda desenvolver com o material do Biorrepositório e receberá um novo TCLE referente a cada nova pesquisa, que deverá ser previamente aprovada pelo CEP/CAV. "

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Rua Dr. João Moura, 92 Bela Vista, Vitória de Santo Antão-PE, CEP: 55.612-440, Tel.: (81) 3114-4152– e-mail: [cep.cav@ufpe.br](mailto:cep.cav@ufpe.br)).**

---

(Assinatura do Pesquisador)

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA, IgM e IgG) E PERFIL DE CITOCINAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Impressão digital  (opcional)
--

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):**

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura: