



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

JOAQUIM CÉSAR DO NASCIMENTO SOUSA JÚNIOR

**SOROPREVALÊNCIA SERIAL DE IGG ANTI-SARS-COV-2 EM DOADORES DE
SANGUE COMO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA
COVID-19 EM FORTALEZA**

FORTALEZA

2021

JOAQUIM CÉSAR DO NASCIMENTO SOUSA JÚNIOR

SOROPREVALÊNCIA SERIAL DE IGG ANTI-SARS-COV-2 EM DOADORES DE SANGUE
COMO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 EM
FORTALEZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Miyajima

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S697s Sousa Júnior, Joaquim César do Nascimento.
Soroprevalência Serial de IgG Anti-SARS-CoV-2 em Doadores de Sangue como Parâmetro de
Avaliação Epidemiológica da COVID-19 em Fortaleza / Joaquim César do Nascimento Sousa Júnior. – 2021.
109 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências,
Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Fábio Miyajima.

1. Soroprevalência. 2. Taxa de ataque. 3. Perfil do doador. 4. Fortaleza. I. Título.

CDD 661

JOAQUIM CÉSAR DO NASCIMENTO SOUSA JÚNIOR

SOROPREVALÊNCIA SERIAL DE IGG ANTI-SARS-COV-2 EM DOADORES DE SANGUE
COMO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 EM
FORTALEZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Biotecnologia do
Centro de Ciências da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
grau de bacharel em Biotecnologia.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fábio Miyajima (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Tassila Salomon
Fundação Hemominas e Faculdade de Ciências
Médicas de Minas Gerais

Profa. Dra. Erika Freitas Mota
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico este trabalho à memória de minha mãe,
Débora Gomes Sousa, que até o fim conduziu-
me com incentivo em todos os meus objetivos.
Seu amor e carinho foram luz em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Débora Gomes Sousa, pelo apoio constante e amor incondicional em todos os momentos da minha vida até agora. Por todo suporte nos meus estudos e incentivo na carreira científica. Por todo o cuidado e exemplo de pessoa íntegra que és. Por sempre acreditar nos meus sonhos e nos meus objetivos. Por toda a compreensão e paciência. Sem a senhora, nada disso seria possível. És o maior exemplo de força, amor e determinação que eu conheço.

Ao meu pai, Joaquim César do Nascimento Sousa, por todo o apoio e firmeza em minha caminhada educacional. Por todo o incentivo, cuidado e zelo que tiveste. Por tua compreensão, apoio e paciência. Sem o senhor, não teria conseguido chegar tão longe.

Aos meus irmãos Karla Regina, Loíde Gomes e Isaías César por sempre estarem presentes na minha vida, contribuindo para que eu conseguisse chegar até aqui. Por todo apoio, amor e companheirismo.

Ao Instituto Pró-Sangue e colaboradores por todo o suporte financeiro e pela ideia inovadora de desenvolvimento do projeto. Por todo o suporte e contribuição com a pesquisa de qualidade neste momento difícil para todo o mundo.

Ao Professor Doutor Fábio Miyajima por ter me aceitado e me acolhido no laboratório de braços abertos. Por todas as oportunidades que a mim foram concedidas. Pelo acompanhamento, orientação e determinação em sempre fazer com que tudo dê certo. Por me incentivar a buscar o conhecimento, o aprimoramento das minhas habilidades e o aprendizado. Por ter acreditado em mim e me apoiado até aqui. Pela busca do suporte financeiro à pesquisa. Sem o senhor, a realização desse trabalho não seria possível.

À farmacêutica Veridiana Pessoa Miyajima, por também ter me aceitado e me acolhido no laboratório. Por todos os conhecimentos trocados e compartilhados. Por toda a sua dedicação, coragem e força, que são fontes de inspiração para muitos. Por todos os conselhos e incentivos. Por todas as oportunidades em mim confiadas. Pelo apoio imprescindível na minha caminhada profissional.

Ao doutorando e coorientador Renato Thales Holanda por toda a contribuição no desenvolvimento do projeto, pela ajuda com a escrita científica do artigo submetido e pela enorme contribuição na correção deste trabalho. Por todo incentivo, ensinamento e paciência. À doutoranda Máisa Pessoa Pinheiro pela amizade, pelo companheirismo e apoio fundamental durante os períodos finais de escrita desse trabalho, pelo acolhimento quando fiquei doente, pela paciência e por todo o conhecimento compartilhado e incentivado. Por ser um grande exemplo

de profissional para mim.

À doutoranda Beatriz Chaves pela amizade, risadas e brincadeiras. Pela paciência e dedicação em auxiliar no desenvolvimento desse trabalho. Por todo o apoio a mim concedido. Por ser um grande exemplo de profissional.

À mestranda e grande companheira Thais Oliveira Costa pela amizade desde o início da graduação, por todo o peso e contribuição que teve na minha formação, por toda a ajuda nas disciplinas, seminários e provas. Por ser um exemplo para mim de dedicação, profissional, amiga e companheira de laboratório. Por ser uma pessoa arguta, disciplinada e proativa, que me inspira a sempre querer ser melhor. Pelo acolhimento nos momentos mais difíceis da minha caminhada. Pela contribuição na correção da escrita deste trabalho

À Professora Doutora Tassila Salomon por ter contribuído, em conjunto com o Instituto Pró-Sangue, no desenvolvimento do projeto. Por aceitar o convite para participar da banca e aprimorar este trabalho.

À Professora Doutora Erika Mota por ter contribuído com o meu crescimento profissional na academia como tutora de minha monitoria em Imunologia. Por todo o conhecimento trocado e atenção a mim fornecida. Por aceitar o convite para participar da banca e aprimorar este trabalho.

A pedagoga Anna Paula Rodrigues e ao aluno de Iniciação Científica Davi Alves Cavalcante, que participaram ativamente da execução deste projeto, principalmente no que tange ao trabalho de bancada, trazendo ensinamentos e contribuindo com bastante zelo, proatividade, organização e força em cada etapa do projeto.

Ao aluno de Iniciação Científica Antônio Lucas Delerino, por ter disponibilizado tempo e paciência com a sua ajuda deveras relevante nas análises estatísticas e na organização da soroteca.

Ao aluno de Iniciação Científica Paulo Manzi, por toda a ajuda oferecida nas diversas etapas do projeto, com destaque para a organização da soroteca.

Aos demais amigos e colegas de laboratório, Andressa, Aurilene, Nívian, Mauriclécio, Fernanda, Laécio, Beatriz, Jéssica, Carol e Mayara por se fazerem presentes nesta caminhada. Por toda a ajuda e conhecimento trocado. Por toda competência e exemplo de profissionais que se tornaram para mim. Por todas as brincadeiras e momentos de descontração fornecidos.

Aos amigos do colégio Lourenço Filho, João Pedro, Letícia, Lucas, Mariana, Rayssa e Renan, que, mesmo sem entender os pormenores do trabalho, forneceram apoio e acreditaram

nos meus sonhos. Por todas as ocasiões em que estivemos juntos. Pelo companheirismo em muitos momentos. Por fazerem parte da minha vida e terem escolhido continuar caminhando comigo, mesmo depois do Ensino Médio.

Aos meus grandes amigos Mikaelly e Jessé, por sempre apoiarem e acreditarem na realização dos meus sonhos. Pelo companheirismo e força para que eu atingisse meus objetivos. Por todos os momentos em que estivemos juntos. Por fazerem parte da minha vida em seus mais variados aspectos.

Ao meu grande amigo Lucas Lopes por ter sido minha força em diversas ocasiões dessa graduação. Por todos os conselhos e conhecimentos trocados. Por todas as brincadeiras. Por todo o companheirismo e suporte fornecido. Por ter me ajudado a crescer bastante como pessoa.

A minha amiga Luisa Vasconcelos por toda a sua contribuição na conclusão deste trabalho. Grato pela sua amizade em todos os anos que seguiram a graduação. Por todas as vezes que manteve-se ao meu lado

A minha amiga Clara Norões pela sua contribuição no desenvolvimento desse trabalho. Pela sua amizade durante a graduação e por todo o suporte a mim concedido.

Aos demais amigos e colegas, Markos, Vanessa, Susy, Lara, Lívia, Luzia, Victor, Marcella, Igor, Andrielly, Gabriela, Caio, Ítalo, Maria Eduarda, Breno, Ítalo Rafael, Larisse e Israel (in memoriam) agradeço por tudo que compartilhamos ao longo dessa jornada e pelo impacto positivo que cada um gerou em mim e, de alguma forma, neste trabalho.

Aos médicos, enfermeiros, técnicos, demais profissionais da saúde, familiares, amigos e colegas de trabalho, que têm cuidado, orado, rezado e torcido pela vida da minha mãe e de diversas pessoas que sofrem com a COVID-19 neste momento difícil, meus mais sinceros e profundos agradecimentos.

A todos os professores do Bacharelado em Biotecnologia e antigos orientadores e coorientadores pelos conhecimentos adquiridos.

A todos que torceram ou contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigado!

“A diferença de ganhar e perder, na maioria das vezes, é não desistir.”

(Walt Disney)

RESUMO

A investigação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2 é de suma importância, não só como ferramenta complementar aos testes de RT-qPCR, mas para avaliação do nível de exposição e taxa de ataque da COVID-19 em determinada população, inclusive identificando-se possíveis casos de exposição assintomática à doença e que geraram resposta imune. O estudo foi realizado com 9.902 doadores durante o período de março a dezembro de 2020. Trata-se de estudo retrospectivo, transversal, analítico e epidemiológico, envolvendo doadores de sangue para estudo de soroprevalência ao SARS-CoV-2 durante a primeira onda epidêmica. Todas as amostras de doadores foram divididas em 11 subdistritos diferentes de Fortaleza. Os resultados foram articulados em 4 categorias, compreendendo o negativo ($\text{Index (S/C)} > 0 \text{ e } < 0,5$); o possivelmente positivo ($\text{Index(S/C)} \geq 0,5 \text{ e } < 1,4$); o baixo positivo ($\text{Index (S/C)} \geq 1,4 \text{ e } < 5,79$) e o alto positivo ($\text{Index (S/C)} \geq 5,79$), sendo os dois últimos considerados resultados sabidamente positivos, como garantia do fabricante. A maioria dos participantes apresentaram como características gerais a idade entre 16 e 29,9 anos (46,37%) (16-69 anos), predomínio do sexo masculino (62,30%), ser pardo (73,19%) e ter ensino superior (50,97%). A maioria ainda apresentou tipo sanguíneo O+ (44,79%), com maior procedência do subdistrito da Parangaba (13,41%). A sorologia IgG Anti-SARS-CoV-2 mostrou-se sabidamente reagente para 1.673 doadores (15,90%). Dentro das quatro categorias de resultados, observou-se que a maior taxa de soroprevalência entre os doadores com índices de anticorpos sabidamente positivos foram de homens ($P < 0,0001$), predominantemente com idade entre 40 e 49 anos ($P < 0,0001$), considerados pardos ($P < 0,0001$), com apenas ensino fundamental completo ($P < 0,0001$), do sangue A+ ($P = 0,0029$) e advindos do subdistrito da Barra do Ceará ($P < 0,0001$). Ao analisar as medianas longitudinalmente, observou-se um pico dos índices de quimioluminescência de IgG Anti-SARS-CoV-2 entre maio e julho, o que coincide com dados gerais de aumento no número de casos disponíveis em bases públicas (IntegraSUS/e-SUS) para o período, corroborando esse achado. Devido à introdução da COVID-19 no estado, as taxas de soroprevalência apresentaram uma elevação contínua e significativa nos primeiros meses, mas também um declínio rápido, o que pode indicar uma resposta humoral não duradoura. Mais estudos populacionais de seguimento, comparados com estudos de monitoramento vacinal, serão fundamentais para melhor compreender a dinâmica de transmissão e adaptação ecológica do vírus.

Palavras-chave: Soroprevalência. Taxa de ataque. Perfil do doador. Fortaleza

ABSTRACT

The investigation of specific Anti-SARS-CoV-2 antibodies is paramount, not just as a complementary tool to RT-qPCR tests, but also for assessing the level of exposure and attack rate of COVID-19 in a given population. Besides, the identification of possible cases of asymptomatic exposure to the disease and the respective immune response generated is another point evaluated in this Research Project. The study was carried out with 9,902 donors during the period from March to December 2020. This is a retro-prospective, cross-sectional, analytical and epidemiological study, involving blood donors for seroprevalence study to SARS-CoV-2 during the first epidemic wave. All the 9,902 samples from donors were processed and divided into 11 subdistricts in Fortaleza. The results were articulated into 4 categories, comprising the negative (Index (S/C) > 0 e $< 0,5$); the possibly positive (Index(S/C) $\geq 0,5$ e $< 1,4$); the low positive (Index (S/C) $\geq 1,4$ e $< 5,79$) and the high positive (Index (S/C) $\geq 5,79$). The latter two were considered certainly positive, as guaranteed by the manufacturer. Most of the participants presented as general characteristics the age between 16 and 29.9 years (46.37%) (16-69 years), male predominance (62.30%), being brown (73.19%) and holding higher education (50.97%). The majority still had blood type O+ (44.79%), with greater origin among the subdistricts, that one of the Parangaba (13.41%). IgG Anti-SARS-CoV-2 serology was known to be reactive for 1,673 donors (15.90%). Within the four categories of results, it was observed that the higher seroprevalence rate among donors with IgG Anti-SARS-CoV-2 antibody indexes above 1.4 Index (S/C) (certainly positive) were men ($P < 0,0001$), predominantly aged between 40 and 49.9 years ($P < 0,0001$), considered brown ($P < 0,0001$), with only completed elementary school ($P < 0,0001$), with blood type A+ ($P = 0,0029$) and from the subdistrict Barra do Ceará ($P < 0,0001$). When the medians are analysed longitudinally, a peak in the chemiluminescence indexes of IgG Anti-SARS-CoV-2 was observed between May and July, which coincide with the general dates on the increase in the number of cases available in public databases (IntegraSUS/e-SUS) for the period, corroborating this found. Due to the introduction of COVID-19 in Fortaleza, seroprevalence rates showed a continuous and significant increase in the first months, but also a rapid decline, which may be indicating that the humoral response is not lasting. More follow-up populations studies, compared with vaccine monitoring studies, will be essential in order to better understand the dynamics of transmission and ecological adaptation of SARS-CoV-2.

Keywords: Seroprevalence. Rate attack. Donor profile. Fortaleza.

RÉSUMÉ

La recherche concernant les anticorps spécifiques Anti-SARS-CoV-2 est d'importance capitale, et cela non seulement pour servir d'outil complémentaire aux tests de RT-qPCR, mais également de méthode d'évaluation du niveau d'exposition et du taux d'attaque (TA) du COVID-19 dans une population particulière, en identifiant par le même procédé des cas possibles d'exposition asymptomatique à la maladie et qui ont été objet de réponse immunitaire. L'étude a été réalisée auprès de 9.902 donneurs de mars à décembre de 2020. Il s'agit d'une étude rétro-prospective, transversale, analytique et épidémiologique, impliquant des donneurs de sang pour l'étude de séro-prévalence au SARS-CoV-2, pendant la première vague épidémique. Tous les échantillons viennent de 11 quartiers différents de la ville de Fortaleza. Les résultats ont été articulés en 4 catégories, comprenant le négatif (Index (S/C) > 0 et < 0,5); le possiblement positif (Index(S/C) \geq 0,5 et < 1,4); le faible positif (Index (S/C) \geq 1,4 et < 5,79) et le positif élevé (Index (S/C) \geq 5,79), les deux derniers étant censés d'emblée être des résultats positifs, puisque garanti par le fabricant. La plupart des participants avaient entre 16 et 29,9 ans (46,37%) (16-69 ans), groupe éminemment masculin (62,30%), brun (73,19%) et titulaire de diplôme universitaire (50,97%). La majorité était encore de groupe sanguin O+ (44,79%), et des résidents au sous-districts de Parangaba (13,41%). La sérologie IgG anti-SARS-CoV-2 s'est avérée sûrement réactive pour 1.673 donneurs (15,90%). Dans les quatre catégories de résultat, on a remarqué que le taux de séroprévalence le plus élevé parmi les donneurs censés être sûrement positif étaient des hommes (P<0,0001), âgée entre 40 et 49,9 ans (P<0,0001), brun (P<0,0001), n'ayant étudié que jusqu'au collège. (P<0,0001), de groupe sanguin A+ (P=0,0029) et résidant au sous-district de Barra do Ceará (P<0,0001). Lorsque les médianes sont analysées longitudinalement, on observe un pic des indices de chimioluminescence des IgG Anti-RS-CoV-2 entre mai et juillet, ce qui coïncide avec les dates d'augmentation du nombre de cas signalés dans les bases de données publiques (IntegraSUS/e-SUS) pour la période, corroborant les résultats de notre recherche. Em raison de l'introduction de la COVID-19 à Fortaleza, les taux de séroprévalence ont montré une augmentation continue et significative dans les premiers mois, mais, ensuite, une baisse rapide, ceci peut indiquer que la réponse humorale n'est pas durable. Les études segmentée des populations comparées aux études qui suivent de près les effets des vaccins seront essentielles pour mieux comprendre la dynamique de transmission et de l'adaptation écologique du SARS-CoV-2.

Keywords: Séroprévalence. Taux d'attaque. Profil du donneur. Fortaleza

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da ligação entre a proteína espícula (S) e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). RNA: ácido ribonucleico.	27
Figura 2 – Gráfico da taxa móvel de casos confirmados de indivíduos com COVID-19 durante o período entre 19 de março de 2020 e 30 de dezembro de 2020, com o pico no número de casos entre maio e junho de 2020.	37
Figura 3 – Esquema de produção de anticorpos em pessoas previamente infectados com SARS-CoV-2 e posterior uso na imunoterapia com plasma convalescente.	43
Figura 4 – A, o sangue do doador é coletado; B, a bolsa sanguínea para doação é separada dos tubos com sangue para a realização dos exames. C, os doadores de cada mês são selecionados dentro dos 11 subdistritos de Fortaleza. D, dentro do grupo dos prospectivos, um tubo <i>vacutainer</i> de sangue é separado e centrifugado a 3.500 g, por 10 minutos, a 4 °C para separação dos elementos celulares do soro. E, o soro é, então, alíquotado e processado por quimioluminescência para a leitura do índice de anticorpos IgG Anti-SARS-CoV-2. F, já em relação aos retrospectivos, as amostras são colhidas da soroteca do HEMOCE e uma alíquota de 300 µL é feita para o processamento. G e H, são feitas alíquotas de cada amostra para posterior armazenamento em <i>freezer</i> -80° C.	46
Figura 5 – Divisão dos subdistritos de Fortaleza, com as respectivas cotas amostrais de cada um. A soma de todas as cotas apresenta um total de 1.000 amostras.	49
Figura 6 – Imunoensaio quimioluminescente (CMIA) automatizado ARCHITECT/ABBOTT	53
Figura 7 – Distribuição do número de doadores pelos meses do estudo.	57
Figura 8 – Gráfico relacionando a mediana dos grupos masculino e feminino com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Krustal-Wallis para análise de significância estatística entre duas variáveis categóricas. $P < 0,0001$	62
Figura 9 – Gráfico relacionando a mediana de cada grupo com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$	63

Figura 10 – Gráfico relacionando a mediana das faixas etárias com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$	65
Figura 11 – Gráfico relacionando a mediana das interpretações dos resultados com os valores das idades de todos os doadores. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$	66
Figura 12 – Gráfico relacionando a mediana dos grupos etários com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Krustal-Wallis para análise de significância estatística entre duas variáveis categóricas. $P = 0,0048$	68
Figura 13 – Gráfico relacionando a mediana de cada grupo de nível de escolaridade com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$	69
Figura 14 – Gráfico relacionando a mediana dos subdistritos escolaridade com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$	71
Figura 15 – Gráfico relacionando a mediana de cada grupo sanguíneo/Rh com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P = 0,0029$	73
Figura 16 – Gráfico relacionando a mediana de todos os índices de anticorpos IgG Anti-SARS-CoV-2 com os meses. No gráfico, é possível observar um primeiro pico até julho de 2020, ocasionado pelo aumento na taxa de ataque. A partir de outubro, observa-se um novo crescimento, ocasionado pelo aumento no número de possíveis positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$. $P = 0,0029$	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Interpretação dos resultados de acordo com os valores dos índices de anticorpos IgG	55
Tabela 2 – Frequência e percentual dos resultados divididos em 4 categorias de acordo com os cutoffs pré-estabelecidos, seguidos de análises por regressão de mediana, assumindo um Intervalo de Confiança de 95% e um $p < 0,0001$. . .	58
Tabela 3 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por sexo. . .	58
Tabela 4 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por raça autodeclarada.	59
Tabela 5 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por faixa etária.	60
Tabela 6 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por grupo etário (adulto e idoso).	60
Tabela 7 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por nível educacional.	60
Tabela 8 – Frequência e percentual dos doadores divididos por sexo e o percentual do sexo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada sexo.	61
Tabela 9 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por raça autodeclarada e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.	64
Tabela 10 – Frequência e percentual dos doadores divididos por grupos etários e o percentual dos grupos etários por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.	65
Tabela 11 – Frequência e percentual dos doadores divididos por grupos etários e o percentual dos grupos etários por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.	67

Tabela 12 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por nível de escolaridade e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N).	68
Tabela 13 – Frequência e percentual dos doadores estratificados por subdistritos e o percentual de cada grupo por resultado, representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.	70
Tabela 14 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por grupo sanguíneo e Rh, e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.	72
Tabela 15 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por mês de doação, e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N). Taxa de Ataque (T.A) representada pela razão da soma de casos sabidamente positivos (Index (S/C) > 1,4) pela soma do total de doadores até o mês em análise.	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

+ssRNA	RNA de fita única positiva
AP	alto positivo
BP	baixo positivo
CAAE	Certificado de Apresentação e Apreciação Ética
CDC	Centro de Controle de Doenças
CEP	Comitê de Ética de Pesquisa
CMIA	Sistema Automatizado de Quimioluminescência
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CoV	coronavirus
COVID-19	<i>coronavirus infection disease 2019</i>
CTLs	células T citotóxicas
DLR	Domínio de Ligação ao Receptor
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina II
ECL	eletroquimioluminescência
EPI	equipamento de proteção individual
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HBV	vírus da hepatite B
hCoV	coronavirus humano
HCV	vírus da hepatite C
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HTLV	vírus linfotrópico-T humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INTEGRASUS	Incentivo de Integração ao Sistema Único de Saúde
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome Coronavirus</i>
N	negativo
NK	<i>natural killer</i>
NSPs	proteínas não estruturais
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	<i>open reading frame</i>
PC	plasma convalescente
PD	domínio de peptidase

PEA	população economicamente ativa
PEI	população economicamente inativa
PP	possível positivo
RdRp	RNA polimerase dependente de RNA
Ro	taxa de reprodutibilidade
RT-qPCR	reação em cadeia da polimerase em tempo real
SARS-CoV-1	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SP	sabidamente positivo
SRAG	síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	taxa de ataque
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
ULR	unidade de luz relativa
VOCs	variantes de preocupação
VSR	vírus sincicinal respiratório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivo geral	23
2.2	Objetivos específicos	23
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
3.1	Agente Etiológico	24
3.2	Fisiopatologia da COVID-19	25
3.3	Aspectos Clínicos	28
3.3.1	<i>Primeira Fase (Fase inicial de infecção)</i>	28
3.3.2	<i>Segunda Fase (Fase pulmonar)</i>	29
3.3.3	<i>Terceira Fase (Fase de hiper inflamação)</i>	30
3.4	Formas de Transmissão	31
3.5	Epidemiologia	34
3.6	Prevenção e Controle	37
3.7	Testes Diagnósticos	38
3.8	Tratamento	40
3.8.1	<i>Anti-inflamatórios</i>	40
3.8.2	<i>Antivirais</i>	41
3.8.3	<i>Imunoterapia</i>	42
3.9	Vacinas	43
4	METODOLOGIA	46
4.1	Aspectos éticos	46
4.2	Tipo de estudo	47
4.3	Local e período de estudo	47
4.4	Distribuição geográfica e randomização das amostras	48
4.5	Critérios de inclusão	48
4.6	Critérios de exclusão	49
4.7	Obtenção e qualidade das amostras	49
4.8	Controle das amostras	50
4.8.1	<i>Separação, cadastro e identificação das amostras retrospectivas</i>	50

4.8.2	<i>Separação, cadastro e identificação das amostras prospectivas</i>	50
4.8.3	<i>Preparo do bioarquivo das amostras processadas</i>	51
4.9	Processamento das amostras e titulação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV2	52
4.9.1	<i>Preparo das amostras de soro</i>	52
4.9.2	<i>Testagem das amostras por ensaio de CMIA</i>	52
4.9.3	<i>Interpretação dos resultados</i>	53
4.9.4	<i>Cálculo da taxa de ataque mensal</i>	55
4.10	Análise Estatística	56
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1	Perfil sociodemográfico dos doadores	58
5.1.1	<i>Soroprevalência dentro do perfil sociodemográfico dos doadores</i>	61
5.2	Soroprevalência a partir de uma distribuição espacial dos doadores	70
5.3	Soroprevalência segundo dados clínico-laboratoriais (Grupo AB0/Rh)	71
5.4	Taxa de ataque e prevalência sorológica mensais	73
6	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	77
7	REFERÊNCIAS	78
ANEXOS		97
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ	98
	ANEXO B – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	108

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um surto desconhecido de pneumonia viral foi relatado na província de Hubei, em Wuhan, na China. As análises de amostras e sequenciamento genético confirmaram se tratar de um novo tipo de Coronavírus humano como agente etiológico de uma síndrome respiratória aguda grave (SARS). Esta nova espécie, inicialmente chamada de nCoV2019 e posteriormente oficializada como *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), espalhou-se rapidamente pelo globo e que rapidamente adquiriu status de pandemia declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 12 de março de 2020 (WU, LEUNG E LEUNG, 2020). A doença causada por este novo Coronavírus, oficialmente denominada de *coronavirus infection disease 2019* (COVID-19), impactou severamente os sistemas de saúde de inúmeros países (WU, LEUNG E LEUNG, 2020), encontrando precedentes somente com a gripe espanhola que ocorreu há mais de 100 anos atrás.

A falta de um tratamento específico e acessível à grande maioria da população, além da fácil disseminação do vírus, pelo ar, tem gerado complicações substanciais no controle das infecções (BHAGAT et al., 2021; CASCELLA et al., 2020). Soma-se isso à globalização viral, influenciada pelos variados meios de transporte de pessoas, como o intercontinental (TSANG et al., 2021), acabou-se contribuindo para que se atingisse a marca de 127 milhões de infectados e 2,7 milhões de mortos pela doença até 26 de março de 2021 no mundo todo (INTEGRASUS, 2021), somente o Brasil contribuindo com aproximadamente 1 de cada 10 casos confirmados, e mais de 11% do total de óbitos relacionados à COVID-19.

Devido a este cenário, a doença vem causando preocupações aos sistemas de saúde do mundo todo, ao impactar severamente o atendimento e o cuidado à população (LORGELLY; ADLER, 2020). Tal situação levou, ainda durante a primeira onda pandêmica, à lotação de leitos de hospitais, principalmente de UTI, e à adoção de medidas de contenção e prevenção convencionais, como o distanciamento social de 2 m e o uso de máscaras (SETTI et al., 2020; OMS, 2020), e posteriormente de medidas de bloqueio, também chamadas de lockdown. No Brasil, por exemplo, a pandemia vem ocasionando impactos diretos nas estruturas de saúde, principalmente no que tange ao Sistema Único de Saúde (SUS), que precisou emergencialmente incrementar o número de leitos que oferecem suporte e atendimento médico especializados a indivíduos acometidos pela COVID-19, com maior preocupação aos pacientes que se enquadram nos chamados grupos de risco, como os idosos acima de 60 anos e aqueles com comorbidades, os quais apresentam maior taxa de óbitos (FREITAS; NAPIMOGA; DONALISIO, 2020;

GIOVANELLA et al., 2020).

Atualmente, o diagnóstico e rastreamento da infecção pelo SARS-CoV-2 é realizado, principalmente, por meio de detecção direta molecular via reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR), em amostras de mucosa naso-orofaríngea, comumente coletadas por swabs, cujas qualidades, como a alta sensibilidade e especificidade coloca-o como padrão ouro de diagnóstico (BRASIL, 2020; OKBA et al., 2020). Este trabalho é resultado da necessidade de se compreender melhor como e aproximadamente quando ocorreu a propagação do vírus na cidade de Fortaleza, tendo em vista as limitações do diagnóstico molecular como único método de vigilância da infecção pelo SARS-CoV-2 devido ao curto período de oportunidade para a sua detecção por método molecular, e consequente limitação técnica para sua aplicação a amostras de pessoas previamente infectadas e que não mais apresentam carga viral detectável (HU, 2020).

Em contrapartida, os testes sorológicos, como os realizados por Sistema Automatizado de Quimioluminescência (CMIA), geram dados importantes na compreensão do perfil da resposta humoral dentro da população. Mesmo sendo um método indireto para investigação da doença, a efetividade deste tipo de teste em detectar anticorpos, tanto IgM de indivíduos com a infecção ativa, quanto IgG daqueles que foram previamente infectados, a resposta humoral pode ser explorada em momentos posteriores à fase aguda da doença, assim como na fase de remissão como marcadores que comprovam exposição prévia da doença, mesmo não estando ela mais ativa (HU et al., 2020; LIJIA et al., 2020).

Nesse contexto, é interessante que o estudo de prevalência soropidemiológica na população de doadores de sangue do Hemocentro do Ceará (HEMOCE) possa funcionar como um marcador na compreensão do perfil epidemiológico da COVID-19, a partir da investigação do nível da resposta imune humoral desses indivíduos (WINTER; HEGDE, 2020). Outrossim, os resultados obtidos ainda podem oferecer evidências importantes sobre o efeito e sustentabilidade da resposta imune humoral, seja após a doença natural, seja após a aplicação das vacinas, particularmente a CoronaVac® e a Covishield®, que tem sido as mais utilizadas no Brasil, tendo em vista que ambos possuem capacidade de desencadear resposta imune de anticorpos (MULLARD, 2020).

A partir desta perspectiva, é válido ressaltar que a realização de vigilância sorológica, utilizando-se de população de doadores em hemocentros é uma estratégia versátil e interessante que viabiliza a captação de um grande número de amostras, ao mesmo tempo possibilitando avaliação de casos previamente infectados e assintomáticos, principalmente da população em

idade economicamente ativa (idade entre 16 e 59 anos) e de maior mobilidade (DIAS et al., 2020). Desse modo, apesar do grupo de doadores não contemplar o segmento de crianças e idosos, eles refletem grande parte do perfil da população de um local, além de ser um excelente modelo de comparabilidade, referendado internacionalmente, visto que este modelo tem sido empregado em outros países, incluindo estudo conduzido pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos (CDC).

Justifica-se, portanto, que este trabalho gerará entendimento da amplitude da infecção e espalhamento em Fortaleza, bem como gerará informações sobre como e quando possivelmente o SARS-CoV2 foi introduzido em nossa região, qual sua provável frequência e trajetória dentro desta população, denotando os perfis populacionais mais predominantes, além de se investigar outras particularidades do perfil dos doadores, dispersão temporal e espacial da infecção e a sustentabilidade da resposta imune humoral durante a primeira onda pandêmica do ano de 2020, o qual tem sido ainda objeto de intensas discussões (DIAS et al., 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a provável taxa de ataque e infecção da população de doadores sanguíneos, avaliando a distribuição geográfica e temporal para estimativa da cronologia da exposição e provável espalhamento da COVID-19 na cidade de Fortaleza.

2.2 Objetivos específicos

1. Realizar a seleção georreferenciada das amostras de doadores para normalização espacial das análises.
2. Determinar o perfil epidemiológico dos doadores ao longo do primeiro semestre de 2020 a partir do uso da testagem sorológica de anticorpos anti-SARS-CoV-2 por ensaio automatizado de quimioluminescência de micropartículas (CMIA, Abbott Architect).
3. Estimar a dispersão da infecção, estratificada de acordo com idade, sexo, região demográfica e aspectos clínico-laboratoriais.
4. Inferir a incidência cumulativa de infecções por SARS-Cov2.
5. Estimar as taxas de ataque da infecção pelo SARS-Cov2 de acordo com o perfil demográfico dos doadores e distribuição geográfica.
6. Determinar o título médio de anticorpos em amostras detectáveis e sua correlação com potencial proteção nos participantes.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Agente Etiológico

Os coronavírus (CoV) são um grupo diverso de vírus RNA, com um potencial de infecção em diversos tipos de animais, e até a emergência do SARS-CoV2 existiam somente seis espécies distintas de CoVs capazes de infectar humanos. Esses coronavírus humano (hCoV) causam quadros variados, variando de assintomático e leve a infecções respiratórias graves em seres humanos (HU et al., 2020; CUI, LI E SHI, 2019). Os hCoVs de baixa patogenicidade incluem o 229E, HKU1, OC43 e NL63, causando de 10 a 30% das infecções do trato respiratório superior. O SARS-CoV-1 foi a primeira espécie associada com síndrome respiratório aguda grave, e responsável pela primeira epidemia por um vírus hCoV, causando mais de 8.000 infecções em humanos e cerca de 900 mortes em 32 países diferentes, entre 2002 e 2004 (CAI et al., 2020). O segundo hCoV de alta patogenicidade, surgiu cerca de uma década depois no Oriente Médio e por esse motivo foi denominado de MERS-CoV, causando epidemias em mais de 20 países, com registros de mais de 2500 infecções e 866 mortes em levantamentos documentados até janeiro de 2020 (OMS, 2020). Esses eventos puseram os coronavírus em evidência como uma das maiores ameaças emergentes do século XXI e motivo de grande preocupação mundial no âmbito da saúde pública, pelo seu potencial pandêmico e de impacto aos sistemas de saúde (CUI, LI E SHI, 2019).

No final de dezembro de 2019, surgiu um novo Coronavírus humano chamado de SARS-CoV 2, na cidade de Wuhan, na China, causando um surto de pneumonia viral naquela região. O novo vírus, causador da doença chamada COVID-19, espalhou-se rapidamente por todo mundo (WU, LEUNG E LEUNG, 2020; HUI et al., 2020), superando os quadros de epidemia observados anteriormente, tanto em número de pessoas infectadas, óbitos e abrangência espacial, o que enfatiza sua alta transmissibilidade e adaptabilidade aos hospedeiro humano. O surto de COVID-19 rapidamente se tornou uma ameaça à saúde pública global (DENG E PENG, 2020; HAN et al., 2020), adquirindo status de pandemia desde março de 2020 (OMS, 2020).

Os CoVs são vírus de RNA de fita única positiva (+ssRNA), que pertencem à subfamília *Coronavirinae*, podendo ainda ser classificados dentro de quatro gêneros: *AlphaCoronavirus*, *BetaCoronavirus*, *GammaCoronavirus* e *DeltaCoronavirus* (WU et al., 2020). Eles ainda detêm um genoma que varia entre 26 e 32 kb (quilobases) de comprimento e com um diâmetro de 125 nm, reconhecidos até o momento como o maior RNA viral documentado (LI et al., 2020;

KAUL, 2020; FEHR E PERLMAN, 2015). Mais precisamente, confirmou-se, a partir de um sequenciamento de RNA feito em pacientes hospitalizados, que o SARS-CoV-2 detinha um genoma viral com 29.903 nucleotídeos (WU et al., 2020).

O SARS-CoV-2, bem como o *Middle East respiratory syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) e o *severe acute respiratory syndrome coronavirus 1* (SARS-CoV-1), pertencem ao gênero *Betacoronavirus*. O genoma desses vírus costuma ser altamente conservado e caracterizado pela presença de um gene para replicase, precedendo genes acessórios e estruturais (FEHR E PERLMAN, 2015). O genoma ainda é composto por cerca de 11 a 14 janelas abertas de leitura ou *open reading frame* (ORF), pelos quais codificam-se cerca de 15 a 16 proteínas não estruturais (NSPs), 4 proteínas estruturais principais, dentre elas a glicoproteína espícula (S), a proteína envelope (E), a membrana (M) e a do nucleocapsídeo (N), além de entre 5 a 8 proteínas acessórias (ALGAISSI et al., 2020; NAQVI et al., 2020). Existe homologia significativa entre essas três espécies, sendo que o SARS-CoV-2 compartilha inúmeras características do SARS-CoV-1, apresentando cerca de 80% de homologia de sua sequência genômica (CHAN et al., 2020). Entretanto, PHAN (2020) relatou a presença de um amplo escopo de mutações e deleções em regiões codificantes e não codificantes em 86 genomas de SARS-CoV-2, o que confirma um alto potencial mutagênico e uma rápida evolução deste novo coronavírus.

Estruturalmente, os hCoVs são compostos de nucleoproteínas, que envelopam a +ssRNA, formando um nucleocapsídeo. O nucleocapsídeo é limitado por um envelope lipídico com 2 ou 3 proteínas estruturais ancoradas na membrana. Em relação ao envelope viral, no caso do SARS-CoV-2, a sua principal característica é que eles geralmente apresentam hemaglutinina-esterases, que podem contribuir para a liberação viral nas células do hospedeiro (PARK, 2020).

3.2 Fisiopatologia da COVID-19

A proteína S é representada por uma estrutura trimérica, com cerca de 600 kDa, sendo uma das maiores proteínas de fusão de classe I conhecidas. Ela é fortemente glicosilada, apresentando 66 grupamentos glicanos ligados a sua porção N-terminal. Cada protômero da proteína S compreende as subunidades S1, S2 e uma âncora única transmembranar (YAO et al., 2020).

Nesse contexto, a proteína S apresenta-se no papel fundamental da entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro, a partir da interação do seu Domínio de Ligação ao Receptor (DLR) com a Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2) (ORTEGA et al., 2020). Apesar da

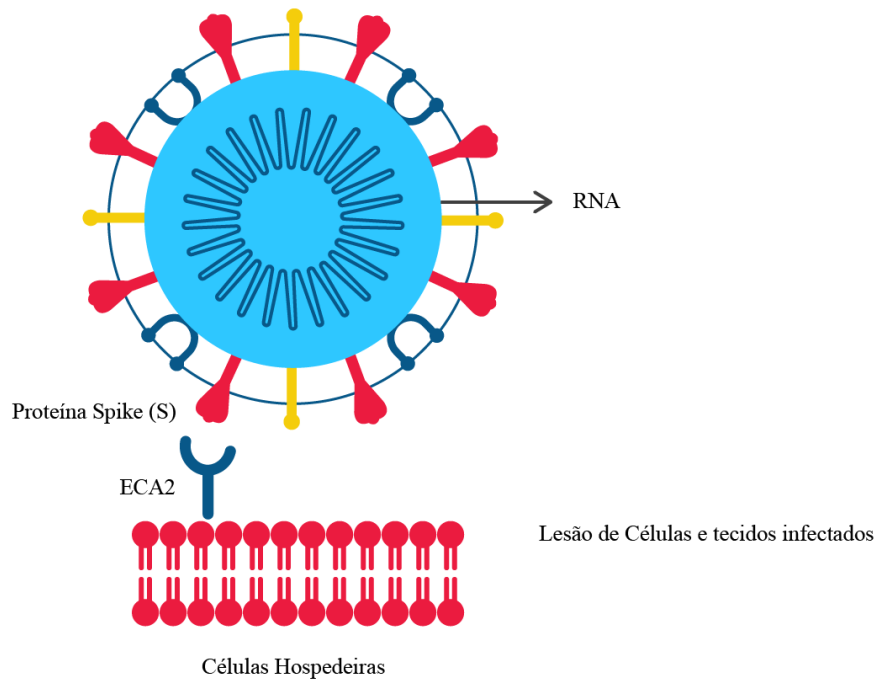
ECA2 ser o alvo de alguns hCoVs, seu papel fisiológico primário é na maturação da angiotensina, um peptídeo hormonal que controla a vasoconstrição e a pressão sanguínea.

A ECA2 é um tipo de proteína de membrana altamente expressa em pulmões, coração, rins e intestino (YAN et al., 2020; DONOGHUE et al., 2000). A redução da sua expressão está associada com doenças cardiovasculares (YAN et al., 2020; RAIZADA E FERREIRA, 2007). Sua estrutura completa consiste de um domínio de peptidase (PD) N-terminal e um domínio C-terminal semelhante a colectrina, que termina em uma hélice transmembranar única e um segmento intracelular composto de 40 resíduos de aminoácidos. O PD cliva a angiotensina I para produzir a angiotensina-(1-9), a qual é processada por outras enzimas para constituir a angiotensina-(1-7), que têm importantes efeitos anti-hipertensivos. Esse subproduto da angiotensina 1 pode advir da angiotensina 2, também por intermédio da ECA2 (YAN et al., 2020; DONOGHUE et al., 2000).

A estrutura do receptor ECA2 é altamente conservada e exibe um alto grau de similaridade com o DLR do SARS-CoV-1. Entretanto, algumas diferenças têm sido descritas no resíduo C-terminal, conferindo ao SARS-CoV-2 uma maior afinidade de ligação pelo ECA2 humano. No geral, o processo de infecção do SARS-CoV-1 ocorre primeiramente pela atuação da proteína S na superfície do SARS-CoV-1, que vai mediar o reconhecimento do receptor e a posterior fusão membranar (SIMMONS et al., 2013)(Figura 1). Durante a infecção viral, a proteína S trimérica é então clivada em subunidades S1 e S2. As subunidades S1 que contêm o DLR, se ligam diretamente ao PD da ECA2. Quando S1 se liga ao receptor ECA2 do hospedeiro, outro sítio de clivagem do S2 é exposto e é clivado pelas proteases do hospedeiro, processo este crítico para a infecção viral, tornando-as responsivas, em outras palavras susceptíveis, à fusão membranar do vírus na célula (YAN et al., 2020).

Uma vez dentro da célula, os vírus replicam seu genoma a partir da ação do gene que codifica a replicase. Os hCoVs ainda apresentam duas ou três proteases responsáveis pela formação de uma poliproteína principal, que atuará na formação do transcrito. Essa poliproteína se liga a proteínas não estruturais e então formam um complexo transcriptase-replicase, promovendo a replicação e a transcrição do RNA do vírus (MALIK, 2020). Os hCoVs são diferenciados a partir de sua forte capacidade de recombinação. Essa habilidade é decorrente da atividade de uma proteína não estrutural, nsp12, também conhecida como RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), alvo que tem sido levantado como promissor para estudos de terapias para COVID-19 (ELFIKY, 2020).

Figura 1 – Representação da ligação entre a proteína espícula (S) e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). RNA: ácido ribonucleico.



Fonte: Adaptado de LIMA, 2020.

O fato da ECA2 ser altamente expressa em células epiteliais alveolares pulmonares ou pneumócitos do tipo 2, corrobora com as rotas potenciais de infecção viral do SARS-CoV-2, tendo em vista o sistema respiratório compartilhar interfaces com o ambiente externo (LIMA, 2020; BOURGONJE et al., 2020). É neste ambiente, principalmente, que o vírus vai incubar e se replicar (ZHANG et al., 2020). Os pneumócitos do tipo 2 representam 60% do total de células epiteliais alveolares e são responsáveis pela secreção, pela síntese de surfactantes, pelo metabolismo xenobiótico, pelo fluxo de água na superfície do pulmão, além da regeneração epitelial alveolar, quando o pulmão sofre algum dano (ORTEGA et al., 2020; CASTRANOVA et al., 1988). Desse modo, infecções nesses pneumócitos do tipo 2 podem levar a danos irreversíveis no pulmão (ROCKX et al., 2020).

Entretanto, nem todas as células que expressam essa enzima estão susceptíveis ou estão necessariamente envolvidas na patogênese de COVID-19. Existem outros fatores, como a idade do hospedeiro, o sexo, a etnia e a presença de comorbidades que direta ou indiretamente modulam a expressão da ECA2 e seu papel na patogênese da COVID-19 (BOURGONJE et al., 2020).

3.3 Aspectos Clínicos

A progressão da COVID-19 pode ser dividida em três fases principais: a fase inicial da infecção envolve a replicação viral em que a sintomatologia geralmente é leve. A segunda fase, chamada de fase pulmonar, envolve o estímulo da imunidade adaptativa e a predominância de sintomas pulmonares. A terceira fase é chamada de fase hiper inflamatória e envolve condições de hiper inflamação, como a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (TSANG et al., 2021).

3.3.1 Primeira Fase (Fase inicial de infecção)

Durante a fase inicial de infecção, o SARS-CoV-2 infiltra o parênquima do pulmão e começa a sua proliferação. A subunidade S1 da proteína S interage com o ligante celular ECA2 na superfície celular do hospedeiro. A protease celular facilita a clivagem da subunidade S1 e S2 da proteína S, no intuito do subproduto da S2, a S2', permitir a fusão do vírus com a membrana celular do hospedeiro (HOFFMANN et al., 2020). Com a entrada celular do vírus, inicia-se a sua transcrição e sua replicação. O complexo replicase medeia a síntese contínua e descontínua do RNA e assim 16 subunidades virais e diversas proteínas celulares são geradas. O momento em que se inicia a sintomatologia leve e a resposta inicial do sistema imune inato é quando o RNA replicado é incorporado em virions nas células hospedeiras (MOUSAVIZADEH, SORAYYA, 2020).

A síntese de interferons do tipo I é ativada após a invasão viral. A propagação do vírus no organismo é então restringida por macrófagos apresentadores de antígeno e células *natural killer* (NK) (MASON, 2020; LI et al., 2020). Entretanto, a via de produção do Interferon acaba por ser bloqueada pela proteína N do SARS-CoV-2, a partir da supressão da fosforilação e da translocação nuclear de STAT1 e STAT2, proteínas intrinsecamente relacionadas à via de produção de Interferon do tipo I, o que acaba por garantir a sobrevivência do vírus (MASON, 2020). A incubação prolongada do vírus vai ajudá-lo, então, a escapar da resposta imune inata na fase inicial da infecção (PROMPETCHARA, KETLOY E PALAGA, 2020). Essas respostas imunes inatas, mediadas por interferons, bem como macrófagos e monócitos, quando desreguladas, no percurso da doença, pode acabar levando a quadros de pneumonia letal (PROMPETCHARA, KETLOY E PALAGA, 2020).

Já em se tratando da resposta imune adaptativa, as células T, quando evoluem a partir das Th1, acabam por gerar uma resposta importante na eliminação do vírus (TSANG et

al., 2021). Elas auxiliam, principalmente, na produção de mais interferon do tipo I (ABBAS, LICHTMAN E PILLAI, 2019). Já a ativação das chamadas células Th2 acaba por iniciar a resposta das células B dependentes de células T, que vão, então, atuar na produção de anticorpos específicos IgG anti-SARS-CoV-2 (LI et al., 2020). Enquanto isso, as células T citotóxicas se tornarão responsáveis por eliminar células infectadas com o vírus, a partir da liberação de granzimas e perforinas que se complementam de forma sinérgica para mediar apoptose das células alvos doentes (ABBAS, LICHTMAN E PILLAI, 2019; LI et al., 2020).

3.3.2 *Segunda Fase (Fase pulmonar)*

A fase pulmonar é caracterizada pela presença de resposta inflamatória, danos teciduais e insuficiência respiratória. Isso é ocasionado pela entrada do vírus nos tecidos pulmonares, o qual induz uma disfunção discreta do trato respiratório superior na maioria dos casos (PROMPETCHARA, KETLOY E PALAGA, 2020). Acredita-se que a replicação viral acaba desencadeando a apoptose de células alveolares do tipo 2 e estímulo à regeneração de células epiteliais. Ademais, a COVID-19 tem mostrado induzir, nesta fase, uma falha respiratória com características diferentes daquelas apresentadas pela SRAG típica (PROMPETCHARA, KETLOY E PALAGA, 2020).

A SRAG é uma síndrome clínica complexa de falha respiratória aguda, que é ocasionada, na maioria dos casos, por pneumonias bacterianas e virais. Nesses casos, vias inflamatórias acabam sendo ativadas e elevados níveis de citocinas pró inflamatórias estão presentes. Esse quadro, em conjunto com um desenvolvimento de estresse oxidativo elevado, podem levar a danos celulares sérios e até mesmo à necrose (TSANG et al., 2021; IMAI et al., 2008).

Com isso, é possível observar, então, um aumento na permeabilidade endotelial e epitelial, que resultam no acúmulo de fluido de edema alveolar, rico em proteínas. Esse quadro gera complicações, pois leva à interrupção da funcionalidade da barreira alveolar e do gradiente osmótico presente nos alvéolos, responsável pela depuração do fluido alveolar (HUPPERT, MATTHAY E WARE, 2019).

A necrose celular e o acúmulo do fluido de edema desencadeiam uma resposta imune e inflamatória mais pronunciada. O acúmulo de fluido no interstício pulmonar e no espaço aéreo do pulmão desregula a troca de gases normal que ocorre nos alvéolos pulmonares, o que leva à hipóxia, diminuição da liberação de gás carbônico e diminuição do pH sanguíneo, e falha respiratória aguda (HUPPERT, MATTHAY E WARE, 2019). Aproximadamente 20% dos

pacientes acabam, então, tendo falha múltipla dos órgãos (MASON, 2020).

No caso dos idosos, que apresentam uma reduzida capacidade de reparação do tecido epitelial e baixa eliminação de muco, a condição, frequentemente, acaba evoluindo mais rapidamente, resultando em um número proporcionalmente mais elevado de mortes (MASON, 2020).

3.3.3 Terceira Fase (Fase de hiper inflamação)

A fase de hiper inflamação é caracterizada por uma inflamação sistêmica e danos em órgãos distantes, como resultado do aumento da resposta inflamatória no hospedeiro e do seu estado delicado de hiper coagulação sistêmica, o que pode levar à falência de múltiplos órgãos (TSANG et al., 2021).

Nessa fase ainda é possível observar neutrofilia e o plasma com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, além da proteína C-reativa, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína indutora de interferon γ 10 (IP-10), fator de necrose tumoral α (TNF), dentre outros marcadores de inflamação muito elevados em pacientes em estado severo de COVID-19 (ROTHAN E BYRAREDDY, 2020).

Essa condição caracteriza a chamada “tempestade de citocinas” e é neste estado que se inicia as lesões no pulmão induzidas pela inflamação, que leva a complicações de grande risco a vida do paciente (PROMPETCHARA, KETLOY E PALAGA, 2020).

Estudos têm mostrado que compostos a base de progesterona podem afetar as respostas imune e deixar o paciente mais susceptível a infecções em diversos tecidos de mucosa, como no genital, no gastrointestinal e no trato respiratório, por meio da alteração da atividade e da sinalização celular (HALL E KLEIN, 2017). Esse fato pode alterar o curso das infecções, influenciando nos resultados. Isso ocorre porque esses compostos a base de progesterona podem reduzir a inflamação a partir da inibição de citocinas pró-inflamatórias e do aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias durante a infecção. Desse modo, os níveis de esteroides sexuais, como a progesterona, podem indiretamente afetar o curso da infecção causada por SARS-CoV-2, desta forma influenciando de forma diferenciada o curso da doença em mulheres (TSANG et al., 2021; HALL E KLEIN, 2017).

3.4 Formas de Transmissão

Os morcegos são reservatórios naturais para coronavírus (BARNEJEE et al., 2019). Entretanto, as formas como essas viroses podem afetar outras espécies, como os seres humanos, ainda não foram totalmente elucidadas. Alguns cientistas sugerem que, da forma como ocorreu com SARS-CoV e com MERS-CoV, existe um hospedeiro intermediário que atua como verdadeiro reservatório para SARS-CoV-2. Apesar das incertezas, o pangolin, mamífero presente em zonas tropicais da Ásia e da África, tornou-se o candidato mais provável para atuar como hospedeiro intermediário (LIU et al., 2020; XU et al., 2020).

Todavia, apesar da origem zoonótica da doença, é necessário destacar que o mecanismo principal de transmissão é por contato entre humanos. De modo geral, existem duas formas principais de transmissão do vírus – direta e indireta (KARIA et al., 2020). Na forma direta (OMS, 2020), pode-se destacar o contágio por aerossóis e gotículas de saliva, por secreções e fluidos corporais, como urina, sêmen, lágrimas, fezes (YUEN et al., 2020) e transmissão vertical (PEYRONNET et al., 2020). A sua principal forma de transmissão é feita por meio de gotículas de saliva, contendo partículas virais produzidas por espirros ou tosses. Essas gotículas são passíveis de atingir as mucosas da boca, nariz ou olhos de outrem próximo ao indivíduo doente (ORTEGA et al., 2020). Quanto às formas indiretas de contágio (OMS, 2020), tem-se, principalmente, a transmissão por contato com fômites (objetos inanimados ou superfícies que estejam contaminados e que sirvam de veículo de transmissão de patógenos) (YANG et al., 2020).

Durante o rápido aumento da COVID-19 em todo o mundo, as questões sobre as rotas de transmissão têm sido levantadas e uma das que vem sendo mais discutidas é justamente a via de transmissão direta por gotículas. Estudos vêm demonstrado que os vírus podem ser liberados ao se exalar saliva, por meio do falar, do tossir e do espirrar, a partir de microgotículas, também conhecidos como aerossóis, que podem atingir de 1 a 2 m de distância do local em que foi exalada (MORAWSKA E MILTON, 2020; MORAWSKA et al., 2009; YAN et al., 2018; LINDSLEY et al., 2015).

Nesse contexto, estudos retrospectivos, conduzidos após a epidemia de SARS-CoV-1, demonstraram que a transmissão aérea por aerossóis foi o mecanismo mais provável de transmissão do vírus e o principal responsável pelos seus padrões espaciais de infecções (YU et al., 2004). Estudos retrospectivos têm mostrado o mesmo para o SARS-CoV-2, garantindo que as partículas de vírus no ar podem ser exaladas e detectadas em ambientes fechados, quando um

indivíduo contagioso estiver presente (MILLER et al., 2020; BUONANNO, MORAWSKA E STABILE, 2020; CAI et al., 2020). Isso coloca em risco a convivência de pessoas umas com as outras, principalmente em ambientes fechados, tendo em vista que no caso de haver um único indivíduo contagioso com o vírus, outras pessoas no ambiente acabam por se tornarem propensas a inalar o vírus, o que resulta em infecção (LI et al., 2020; VAN DOREMALEN et al., 2020). Nesse contexto, o RNA viral associado com gotículas menores que 5 µm tem sido detectado no ar, nos quais os vírus vêm demonstrando manter a sua viabilidade e virulência (CAI et al., 2020; LIU, NING E CHAN, 2020).

Ao observar tais padrões de transmissão por vias aéreas (*airborne*) em outros vírus respiratórios, como o vírus sincicinal respiratório (VSR) (KULKARNI et al., 2016), o MERS-CoV (BUONANNO, MORAWSKA E STABILE, 2020) e o influenza (YAN et al., 2018), é esperado que o SARS-CoV-2 apresente padrões semelhantes de competência de transmissão (MORAWSKA E MILTON, 2020).

Outro meio de contágio direto se dá pela transmissão fecal-oral. Pelo fato da via de entrada do vírus se dar por intermédio da ECA2 e também deste estar presente no trato gastrointestinal, o que acaba se destacando como outro potente modo de transmissão (VASKEH; ALIZADEH, 2020). HUANG et al. (2020) relata o experimento realizado com um grupo de famílias detectáveis para COVID-19, para as quais *swabs* anais foram utilizados para testes moleculares, apresentando resultados detectáveis em todas as amostras.

Enquanto isso, XING et al. (2020) realizou um estudo com 3 pacientes, cujas amostras foram recolhidas a partir de suas fezes, para analisar possível eliminação viral. Os pesquisadores então descobriram que a eliminação fecal dos vírus persistia por mais tempo, enquanto amostras de orofaringe e nasofaringe já retornavam resultados negativos para RNA viral. De forma similar, ainda, FAN et al. (2020) relatou o caso de uma criança que havia contraído SARS-CoV-2 e continuou a testar detectável em *swabs* anais, mesmo depois de 14 dias consistentemente testando não detectável em *swabs* nasofaríngeos. Estes dados alertam, então, dos riscos inerentes ao compartilhamento de banheiros e outros ambientes de higiene íntima em que materiais biológicos de pessoas infectadas podem ser transmitidos pela via oro-fecal (FAN et al., 2020).

Outra forma, nesse caso mais rara, de transmissão direta é a vertical, que acomete neonatos a partir do seu contato com a mãe. Em um estudo de YU et al. (2020) um dos sete neonatos que testaram positivo para COVID-19, tiveram a conclusão do resultado após 36 h

de nascimento. Do contrário, como mostra em outros estudos, todos os neonatos nascidos de 14 grávidas testaram negativo para o vírus (KHAN et al., 2020; LI et al., 2020). Desse modo, uma transmissão viral de mãe para filho, neste caso, parece ser mais rara, porém reitera-se que estes estudos foram realizados em período que precede à emergência das chamadas variantes de preocupação (VOCs) de SARS-CoV2 que estão diretamente associados com o recrudescimento da pandemia no ano de 2021. Uma outra forma de possível contração do vírus pelo neonato pode se dar por meio da amamentação ou via aerossóis ou gotículas de saliva advindas de pessoas infectadas (KARIA et al., 2020).

Dentre as formas de transmissão indiretas, o contágio por meio de objetos e superfícies contaminados têm o maior destaque (OMS, 2020). ONG et al. (2020) por exemplo, estudou diversas amostras tiradas de móveis e utensílios de um quarto com pacientes infectados. Todas as amostras testadas acabaram por gerar um resultado detectável para o vírus. O trabalho de DOREMALEN et al. (2020) ainda mostrou que partículas pequenas de aerossóis de uma pessoa infectada poderiam permanecer viável ao contágio pelo ar por até 3 h, porém quando presentes em superfícies, podem durar entre 4 a 72 h. Desse modo, esses estudos corroboram com a ideia de que a transmissão pode acontecer apenas pelo toque em superfícies inanimadas (KARIA et al., 2020).

Quando um ser humano contrai o vírus, o seu período de incubação é estimado por ser aproximadamente entre 3 a 5 dias, apesar de que, em certos casos, pode-se dar até mesmo depois de 14 dias. A taxa de reprodução de SARS-CoV-2 apresenta um índice aproximado entre 2,2 e 2,6 e seu intervalo serial médio, ou seja, o tempo entre o contato com o vírus e o aparecimento dos primeiros sintomas, é de 7,5 dias (JIANG, RAYNER E LUO, 2020; LAI et al., 2020; LAI et al., 2020). A carga viral também é um fator relevante na transmissão do vírus, levando-se até 3 dias após a manifestação dos sintomas para que o pico de carga viral no trato respiratório superior seja atingido, e conseqüentemente de maior contágio. Entretanto, a transmissão viral em alguns indivíduos tem sido relatada em até 3 dias antes do início dos sintomas, indicando que a carga viral nesses casos pode ser suficiente para a transmissão, independente do aparecimento dos sintomas (MALIK, 2020). Importante ressaltar, porém, que existem variações inter-individuais significativas e o papel contribuidor do tipo de linhagem viral, sendo que as VOCs resultam em carga viral significativamente mais altas.

Outra grande problemática relacionada à disseminação de SARS-CoV2 está ligada ao potencial de subestimado de contágio por indivíduos assintomáticos. Isso ocorre, primeiramente,

porque a abordagem sanitária inicial era controlar a transmissão a partir da testagem e isolamento social de pacientes sintomáticos. Tal prerrogativa foi reflexo, da significativa homologia genética existente entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 em que por conseguinte se assumia a similaridade em seus mecanismos de patogênese (GANDHI et al., 2020). Entretanto, posteriormente descobriu-se que, diferentemente do SARS-CoV-1, cuja incubação do vírus ocorria no trato respiratório inferior (CHENG et al., 2020), a replicação viral do SARS-CoV-2 ocorre no trato respiratório superior, o que torna a detecção do vírus a partir do aparecimento de sintomas uma estratégia não funcional no diagnóstico do SARS-CoV-2 e na adoção de medidas de bloqueio mais eficazes (WÖLFEL et al., 2020).

Estudos de transmissão de COVID-19 apontam que a carga viral de um paciente assintomático pode ser tão alta quanto a de um paciente sintomático, o que tornam ambos em potenciais transmissores, com destaque aos grupos assintomáticos que são muito mais difíceis de serem identificados e isolados. Um exemplo pode ser apontado no estudo de ARONS et al. (2020), realizado em um centro de enfermagem especializada no Estado de Washington, Estados Unidos da América, onde 76 pacientes realizaram o teste molecular para COVID-19 a partir de coleta de *swabs* nasofaríngeos. Destes, 48 pacientes obtiveram um resultado detectável para SARS-CoV-2, porém metade não apresentavam quaisquer sintomas durante a realização do teste. Entretanto, um contraponto importante é que, como o vírus é transmitido principalmente por gotículas de saliva, sintomas como coriza, espirros e tosses de indivíduos sintomáticos constituem um diferencial de maior risco no que tange a um incremento na transmissão da doença (DIWAN et al., 2020).

De toda forma, nesse contexto, é necessário destacar a relevância da massificação dos testes e os desafios que o cenário atual tem oferecido aos sistemas de saúde. A importância da testagem em massa se relaciona intimamente com a prevenção da transmissão e do bloqueio de casos, principalmente de indivíduos assintomáticos, para outros membros da população (AZZI, 2020). Isto se baseia na oportunidade de se realizar a detecção direta do vírus, particularmente de indivíduos que não apresentem sintomas aparentes, mas que mesmo assim são contagiosos (CLOUTIER et al., 2020).

3.5 Epidemiologia

Após o surgimento do SARS-CoV-2, na China, a doença se espalhou rapidamente para outras localidades e países asiáticos, tornando a Ásia o centro de atenção mundial do surto

de COVID-19 no mundo todo, tendo a China como o epicentro. Com a intensa mobilidade entre países do mundo todo devido à economia globalizada e às facilidades de meios de transporte, a doença logo se espalhou para outros continentes, como a Europa e as Américas (ROTHAN E BYRAREDDY, 2020).

A COVID-19 foi oficialmente confirmada na América Latina em 25 de fevereiro de 2020, quando o Ministério da Saúde do Brasil registrou o primeiro caso da doença em São Paulo (RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2020). Em 12 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia por COVID-19, tendo em vista o padrão de descontrole na proliferação da doença no mundo todo (OMS, 2020). No dia 19 de março de 2020, a OMS apontou a Itália como o país que vinha agregando o maior número de mortes (3.407 pessoas) no mundo (OMS, 2020). Em 28 de março de 2020, os Estados Unidos da América (EUA) ultrapassava a China nos números de casos (85.228 indivíduos nos EUA), tornando-se o país com o maior número de acometidos pelo vírus no mundo até o presente momento (OMS, 2020).

Em 5 de Maio de 2020, a OMS relatou 3.525.087 casos confirmados no mundo, além de 248.913 mortes. Já em 5 de junho de 2020, um mês depois, os números quase duplicaram (6.535.354 casos confirmados de COVID-19), enquanto o número de mortes atingia a faixa de 387.155 indivíduos (OMS, 2020). Nesse período, os EUA chegaram a se tornar o país, tanto com o maior número de pessoas infectadas, quanto com o maior número de mortes confirmados até então. Até o começo de outubro, a situação atingiu níveis bem críticos, chegando a 33.842.281 casos de pessoas infectadas no mundo todo e 1.010.634 mortes confirmadas, segundo a OMS.

Até o final de março de 2021, o número de casos confirmados no mundo chegou a mais 128 milhões de casos confirmados, enquanto o número de mortes alcançou a marca de 2,8 milhões.

No Brasil, os 5 estados mais afetados pela pandemia em 2020 foram São Paulo, Rio de Janeiro, Amazonas, Ceará e Pernambuco (TANG et al., 2020). No caso do estado de São Paulo, a região se tornou o epicentro da doença, sendo o primeiro estado a tomar medidas relevantes para evitar a rápida transmissão do vírus. O número de reprodução (R_0) mostra que antes da quarentena (entre os dias 17 e 23 de março), o valor do índice chegou a cerca de 2,2, caindo para 1,4 após um mês e 1,2 após dois meses (TANG et al., 2020). O número total de casos chegou, até 06 de abril de 2021, a marca de 13.193.295, enquanto o número de mortes atingiu 340.776.

No Ceará, os casos começaram a ser relatados em 15 de março de 2020, quando 3 pessoas foram diagnosticadas com a doença em Fortaleza. O número total de casos logo avançou, dobrando a cada 10 dias (TANG et al., 2020). A taxa de reprodutibilidade (R_0) atingiu em abril o valor de 2,56, indicando um quadro de epidemia em expansão. Com isso, o Ceará se tornou, então, um dos Estados do Brasil com os maiores casos da doença reportados, ficando atrás apenas de São Paulo e do Rio de Janeiro. Enquanto a taxa de incidência média no Brasil era de 7,5 por 100.000 habitantes, no Ceará era quase o dobro, chegando a 14,1 para 100.000 habitantes em abril de 2020 (BRASIL, 2020). O maior número de casos e morte se concentrou em Fortaleza devido ao fato da capital do Estado ter chegado aos maiores valores de taxa de incidência (35/100.000) e de morte (3,6%) entre os casos confirmados (BRASIL, 2020; BRAGA et al., 2020).

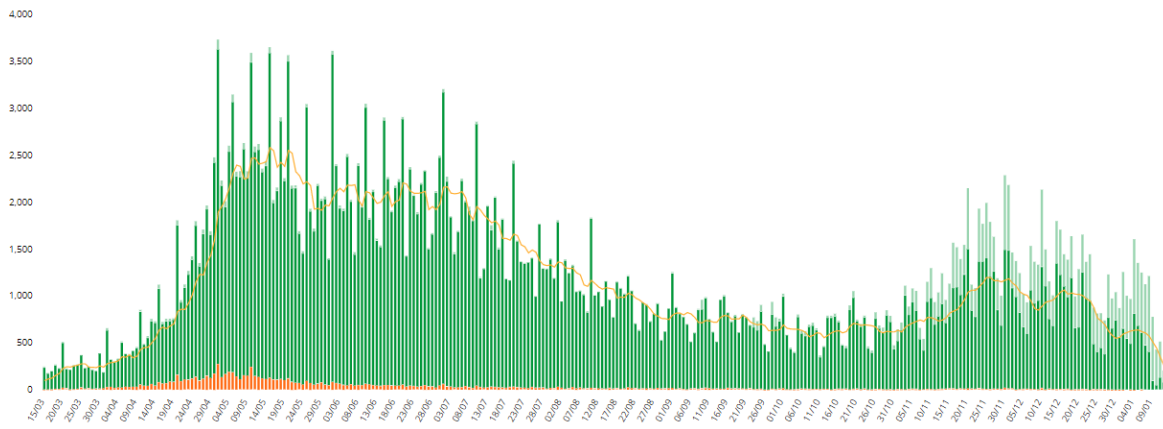
Foi neste cenário que o *lockdown* foi implementado pelo Governo do Estado, entre 8 e 31 de maio de 2020, com uma taxa de isolamento de 28,6% antes da quarentena e 54,9% duas semanas depois do decreto de *lockdown* no estado do Ceará (TANG et al., 2020).

O pico em Fortaleza, segundo dados do Incentivo de Integração ao Sistema Único de Saúde (INTEGRASUS), se deu entre 1 de maio e 1 de junho, quando se constatou 3.349 e 1.338 casos confirmados, respectivamente, com uma média móvel do número de casos em 1 de junho de 2020 de 2.044 casos (Figura 2). Dados do INTEGRASUS também fazem a divisão do número de casos por sexo, faixa etária e etnia, apontando que o grupo feminino foi o mais afetado, com 312.511 número de casos, quando comparado com os 249.586 número de casos do grupo masculino. A população parda atingiu a marca de 203.346 casos confirmados, em comparação com a população branca, a segunda mais afetada, que atingiu a marca de 60.597 casos até 06 de abril de 2021.

A população economicamente ativa (PEA) foi a mais afetada, quando comparada com a população economicamente inativa (PEI), ainda segundo os dados do Integrasus, com a faixa etária entre 30 a 34 anos abrangendo o maior número de casos (28.450 homens e 35.679 mulheres) até março de 2021.

Constata-se, então, a importância do monitoramento da dinâmica da COVID-19 em Fortaleza como uma importância estratégica para traçar o perfil epidemiológico da população com a doença. Para isso, é requerido o uso de ferramentas sensíveis para a vigilância, além de análises consistentes que permitam o reconhecimento de áreas e os padrões populacionais mais propensas ao risco de infecção no ciclo da epidemia (BRAGA et al., 2020).

Figura 2 – Gráfico da taxa móvel de casos confirmados de indivíduos com COVID-19 durante o período entre 19 de março de 2020 e 30 de dezembro de 2020, com o pico no número de casos entre maio e junho de 2020.



Fonte: Retirado do Boletim Epidemiológico Novo Coronavírus. Integrasus. Acesso em: 16/02/2021

3.6 Prevenção e Controle

Tendo conhecimento de que as principais formas de propagação do vírus se dão a partir de gotículas de saliva, aerossóis e fômites, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu medidas de prevenção que visam diminuir a transmissão por tais vias (OMS, 2020).

A primeira delas recomenda a lavagem de mãos com frequência, com sabão e água ou álcool em gel 70% (OMS, 2020; ANS, 2020; BRASIL, 2020). Outra medida relata o distanciamento de pessoas que estiverem espirrando ou tossindo e o uso de máscara obrigatório quando não possível manter o distanciamento físico interpessoal de 2 m (SETTI et al., 2020). É relevante também higienizar frequentemente com álcool 70% os objetos de uso pessoal após expô-los ao ambiente exterior (BRASIL, 2020). Não é recomendado, ainda, tocar os olhos, o nariz ou a boca após contato com outros indivíduos. Outro aspecto importante é a necessidade de se ficar em casa ao se sentir indisposto e procurar atendimento médico nos casos de algum sintoma característico (OMS, 2020).

Ademais, ainda é válido ressaltar que o uso de máscaras diminui sensivelmente o contato de fluidos salivares de uma pessoa a outra, ajudando a prevenir a propagação do vírus. Um estudo recente mostrou que o uso de máscara facial por toda a comunidade pode controlar a COVID-19 devido à redução da emissão de aerossóis e gotículas de saliva provenientes de indivíduos com COVID-19 subclínica ou leve, o que leva, então, a uma redução na transmissão (CHENG et al., 2020). Entretanto, isoladamente, elas não fornecem uma proteção completa contra a COVID-19. O uso delas, em conjunto com o distanciamento físico e a limpeza das mãos podem potencializar a prevenção contra o vírus (OMS, 2020; ANS, 2020).

Para profissionais da saúde, quando precisam lidar com processos que geram aerossóis ou gotículas possivelmente contaminadas com o SARS-CoV-2, tornam-se necessários o uso de equipamento de proteção individual (EPI), no intuito de diminuir o risco de contaminação, além de controlar e prevenir a transmissão (TSANG et al., 2021). Outra medida adotada por muitos países, inclusive em muitos Estados do Brasil, como o Ceará, foi o *lockdown*. Esta ação consiste na aplicação de medidas de altas restrições, como fechamento de todas as atividades econômicas não essenciais, comércio, escolas e universidades, a fim de evitar o grande contingente de pessoas e assim prevenir a disseminação do vírus (CDC, 2020; JRIBI et al., 2020). Um estudo aponta que a pandemia de COVID-19 teria o potencial de ser controlada com a aplicação do *lockdown* (ATALAN, 2020). Entretanto, a aplicação desta medida gera contrapartidas relevantes, que acabou se tornando prerrogativas de alguns países, como o próprio Brasil, para suprimi-la. Parâmetros como o impacto na economia, bem como o impacto das infraestruturas dos sistemas de saúde devem ser considerados nos estudos de aplicação da medida (ATALAN, 2020).

O rastreamento do perfil de vítimas que contraíram o vírus, bem como o levantamento de dados epidemiológicos, tanto a nível regional, quanto nacional, que visam mapear áreas de alta e baixa predominância do vírus são importantes também no intuito de gerar informações, que vão motivar ações direcionadas ao controle e à prevenção de forma mais focada. Desse modo, os dados apresentados neste trabalho visam contribuir com possíveis medidas de prevenção governamentais, com ação mais direta, mediada e subsidiada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (TSANG et al., 2021; BOULOS, GERAGTHY, 2020).

3.7 Testes Diagnósticos

A grande necessidade de monitorar e controlar a transmissão do vírus demanda um diagnóstico preciso da infecção de SARS-CoV-2, por meio do diagnóstico molecular e testes sorológicos, que podem servir de referência para decisões médicas (BRASIL, 2020).

O padrão ouro para o diagnóstico laboratorial de infecção por SARS CoV 2 é a Reação da Transcriptase Reversa, seguida de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-qPCR), um parâmetro de grande sensibilidade, especificidade e robustez na identificação de sequências específicas do genoma viral durante a fase aguda da doença (BRASIL, 2020; OKBA et al., 2020).

O período de incubação do vírus é estimado ser de 1 a 14 dias (CATARINA, 2020)

enquanto que o melhor ponto para as análises de PCR, segundo recomendação do Ministério da Saúde é entre o 3º e o 7º dia após os primeiros sintomas, quando o paciente geralmente apresenta uma maior carga viral (OKBA et al., 2020). Entretanto, é sabido que a sensibilidade e a especificidade podem variar de acordo com a origem da amostra, sendo considerada maior nos primeiros dias de sintomas. Desse modo, o sucesso do diagnóstico depende principalmente da qualidade do espécime clínico coletado, do seu adequado transporte e condições de armazenamento antes do processamento no laboratório, além do tipo de técnica e de material que se está utilizando para a coleta da amostra. (ZHOU et al., 2020).

Dentre os métodos de coleta, os mais utilizados são os *swabs* (zaragatoas) nasoro-faríngeo e orofaríngeo. Wang et al. (2020) reitera que a taxa de detecção de SARS-CoV-2 é maior em *swabs* nasais (63%) do que em *swabs* faríngeos (32%), enquanto a especificidade dos *swabs* nasofaríngeo chega a 95% (ZOU et al., 2020). Outros métodos de coleta também se destacam, como o aspirado traqueal, utilizado principalmente quando o paciente se encontra em estado grave e intubado (CATARINA, 2020; BRASIL, 2016); e o líquido ou líquido cefalorraquidiano, que é utilizado em casos de sintomatologia neurológica relevante (STONE et al., 2020).

Destaca-se aqui, entretanto, a capacidade do diagnóstico molecular suprir apenas as necessidades de vigilância da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que possuam uma carga viral suficiente no momento da coleta de sua amostra. Ademais, o processo ainda apresenta chances consideráveis de ser submetido a falsos-negativos, por motivos, como a má coleta, o transporte inadequado e o tempo de processamento das amostras (HU, 2020).

Testes sorológicos também são importantes no diagnóstico do SARS-CoV-2. Imunoensaios de quimioluminescência de micropartículas (CMIA), que se caracterizam como ensaios de detecção de anticorpos sorológicos, estão sendo realizados, utilizando como antígeno a proteína recombinante do nucleocapsídeo viral, que permite a detecção de anticorpos IgM, durante o período de fase aguda/pós-aguda da doença, e IgG, imunoglobulina específica contra aquele antígeno, geralmente aparecendo cerca de 12 dias após o início dos sintomas (LIN et al., 2020; HOFFMAN et al., 2020). Tais testes apresentam alta sensibilidade e especificidade, que são parâmetros essenciais na qualificação de uma metodologia para o laboratório clínico. Além disso, suprem algumas das deficiências apontadas com o teste molecular, tendo em vista que podem reproduzir resultados, tanto no momento em que o paciente está com o vírus ativo, bem como detectar exposições/infecções passadas, desta forma contribuindo para a vigilância da propagação

do vírus (HU, 2020; LIJIA et al., 2020). Desse modo, a detecção da concentração de anticorpos por CMIA possuem relevante aplicação no estudo da taxa de ataque e do nível de exposição de uma população, possuindo portanto grande potencial de uso nas ações de enfrentamento da pandemia (LIJIA et al., 2020).

3.8 Tratamento

Não existe um tratamento específico contra a COVID-19 em todos os seus estágios de infecção (CASCELLA et al., 2020), entretanto, há alguns potenciais tratamentos que valem ser destacados. Dentre eles pode-se citar a imunoterapia, a terapia com anti-inflamatórios (imunossupressora da inflamação), a terapia antiviral, dentre outros tipos (MILOVANOVIC et al., 2021). Todos têm como base o reposicionamento baseado em atividade farmacológica conhecida, ou ação análogas contra outros microorganismos, particularmente vírus, ou ainda na efetividade de resposta apresentada contra SARS-CoV-1 e MERS-CoV, ambos da família de betacoronavírus, assim como o SARS-CoV-2.

Em geral, os tratamentos contra a COVID-19 podem apresentar heterogeneidade de resposta dependendo do estágio clínico em que o paciente se encontra, ou de fatores intrínsecos do hospedeiro. É sempre recomendável que o paciente se mantenha em condição confortável de repouso e respiração, no intuito de se preservar energia. Além disso, é importante que se tenha à disposição, aparelhos de monitoramento da saturação do seu oxigênio, da taxa respiratória e da frequência cardíaca (LI et al., 2020; CASCELLA et al., 2020). Quando se trata, entretanto, de pacientes com sintomas leves, em geral, o uso de antipiréticos, hidratação e boa alimentação são recomendações consensuais da OMS (HORBY et al., 2020; OMS, 2020). Por outro lado, quando se trata de sintomas mais graves, como quadros de refração respiratória, como quando pacientes apresentam uma saturação de oxigênio menor que 93% ou taxa respiratória menor que 28/min, medidas de intervenção como a ventilação mecânica não invasiva ou invasiva são necessárias (CASCELLA et al., 2020).

3.8.1 *Anti-inflamatórios*

No tratamento da sintomatologia dos indivíduos infectados, especialmente aqueles com quadros mais evoluídos, alguns medicamentos utilizados para SARS-CoV-1 ou MERS-CoV, por analogia tem sido empregados como agentes anti-inflamatórios para o tratamento

da COVID-19. Como o SARS-CoV-2 está relacionado diretamente a inflamação excessiva e danos pulmonares, medicamentos como glicocorticoides podem atuar na redução da inflamação do trato respiratório, prevenindo-se danos associados às chamadas tempestades de citocinas e combinados com suporte respiratório, minimizar a taxa de progressão de casos graves e óbitos (TSANG et al., 2021).

É válido salientar, entretanto, que apesar do seu potencial terapêutico, a ausência de evidência de atividade farmacológica específica dos glicocorticoides contra a COVID-19, aliado ao risco ainda não mitigado de supressão de resposta imune, que seria indesejável principalmente durante a fase aguda, fez a OMS e diversos órgãos regulatórios internacionais recomendar o uso restrito a pacientes em estágio mais avançado que apresentem sintomas graves, como SRAG, choque séptico, dentre outros (HORBY et al., 2020).

3.8.2 Antivirais

Outra classe de medicamentos com potencial de uso contra COVID-19 devido à sua ação análoga contra outros patógenos, são os antimicrobianos, como a cloroquina, a hidroxicloroquina e o remdesivir (LIU et al., 2020; WANG et al., 2020; GAUTRET et al., 2020). A cloroquina/hidroxicloroquina é um grupo de fármacos antimaláricos, comumente usada também contra doenças autoimunes (WANG et al., 2020). Há relatos de que apresenta ação antiviral in vitro e observacional, como contra arbovirus, incluindo dengue, e mais recentemente contra Coronavírus. A atuação como antiviral se baseia no aumento do pH endossomal, que bloqueia a infecção viral e induz a fosfolipidose, cujas consequências podem impedir o tráfico do vírus na via endossomal-lisossomal (CARRIÈRE, LONGHI, RECORD, 2020). Ademais, sua inibição de proteases virais, envolvidas na maturação das proteínas de fusão do vírus, além de sua interferência na glicosilação de receptores celulares do SARS-CoV trazem à tona seu potencial antiviral no tratamento do SARS-CoV-2 (WANG et al., 2020). Entretanto, os resultados de estudos clínicos desses grupos têm sido controversos, e em vias da sua toxicidade cardiovascular, bem como outros efeitos adversos consideráveis, a sua indicação no tratamento da COVID-19 não está referendada (HUANG et al., 2020; FDA, 2020; OMS, 2020). A hidroxicloroquina apresenta algumas propriedades distintas da cloroquina, e em teoria teria uso potencial no controle da tempestade de citocinas em pacientes de COVID-19 (ZHAO, 2020). Seu uso em combinação com a azitromicina já foi relacionado com a potencialização do efeito no tratamento contra COVID-19 severa (GAUTRET et al., 2020; WANG et al., 2020). Entretanto, o seu uso

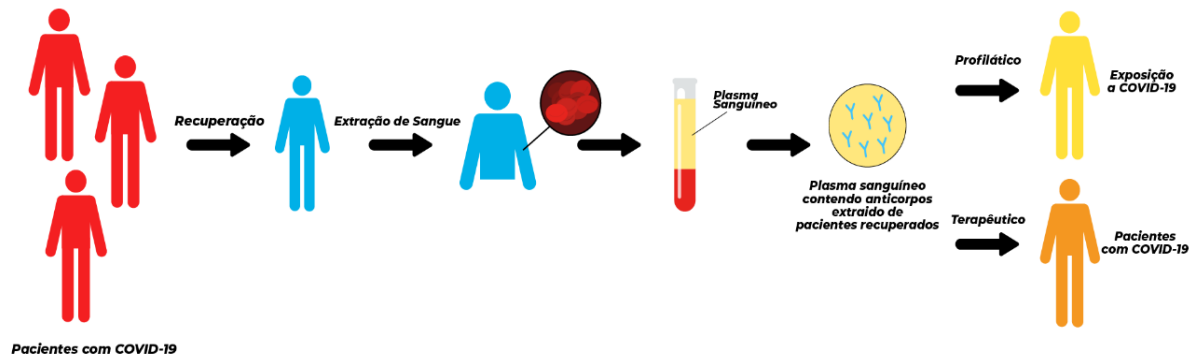
combinado tem sido controverso, com diversos estudos clínicos e questionando sua eficácia, tanto na quimioprofilaxia, como para o tratamento da COVID-19 (OMS, 2020; GERARD et al., 2020; NGUYEN et al., 2020; ROMANI et al., 2020).

Outra alternativa terapêutica, seria a utilização de estratégia de reposicionamento de grupo de medicamentos com uso referendado e indicação terapêutica antimicrobiana contra patógenos virais, como hepatite B, hepatite C, Ebola e Influenza e que possuem potencial de ação contra a COVID-19. São os casos dos fármacos Remdesivir e Tenofovir, que têm demonstrado atividade inibitória contra o SARS-CoV-2. Remdesivir foi desenvolvido originalmente para hepatite C possui ação de amplo espectro antiviral e é um dos poucos medicamentos aprovado por agências de regulação global, desde que dentro do uso condicional preconizado (TSANG et al., 2021), enquanto que o Tenofovir possui ação profilática contra HIV e indicação contra a Hepatite B e tem sido objeto de diversos estudos clínicos de fase 3, inclusive no Brasil. Ambos estão sendo indicados com a prerrogativa de reduzirem o tempo de recuperação da doença, quando comparado com placebo (BEIGEL et al. 2020; CORNEJO-GIRALDO et al., 2020), até o momento apresentando um tempo médio de recuperação menor para os pacientes que iniciaram o tratamento antes do pico da replicação viral, que é quando o tratamento é melhor recomendado (BEIGEL et al., 2020).

3.8.3 *Imunoterapia*

A imunoterapia utilizada de forma predominante é a terapia passiva com plasma convalescente (PC) de pacientes previamente infectados que desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2. Quando utilizados, eles podem diminuir a replicação viral, por meio da opsonização dos agentes virais (DA SILVA, 2020). O plasma deve ser coletado de indivíduos do sexo masculino, com alta titulação de anticorpos específicos aferido de forma quantitativa por método robusto de detecção, e cujo quadro clínico de COVID-19 já tenha sido resolvido com recuperação total há mais de 2 semanas (ZENG et al., 2020; SALVI, POMPERMAIER E MASSOLA, 2020). Trata-se, na verdade de um processo rotineiramente realizado por diversos hemocentros do Brasil (ZENG et al., 2020; SALVI, POMPERMAIER E MASSOLA, 2020).

Figura 3 – Esquema de produção de anticorpos em pessoas previamente infectados com SARS-CoV-2 e posterior uso na imunoterapia com plasma convalescente.



Fonte: Adaptado da Expert Review of anti-infective therapy: An update on COVID-19 Pandemic: The Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Treatment Strategies, de TSANG, et al. 2021.

3.9 Vacinas

Há no momento um monumental esforço coletivo mundial na busca de uma solução profilática, ampla e eficaz contra a COVID-19, praticamente toda ela concentrada no desenvolvimento e produção de vacinas. A vacina, quando disponível amplamente aos sistemas de saúde do mundo todo, é certamente a saída mais lógica e viável no combate da epidemia causada pelo SARS-CoV-2 (SHEN et al., 2020). Com o sequenciamento genômico, melhor compreensão da dinâmica genética do vírus e realização de testes laboratoriais de neutralização viral, a maioria dos estudos para desenvolvimento da vacina focaram na sequência da proteína S e de domínios dessa proteína como o principal alvo candidato contra o patógeno (KAUR E GUPTA, 2020). Nesse contexto, é possível destacar-se alguns dos principais tipos de vacinas desenvolvidos até então.

A primeira delas é a vacina com o vírus inativado. Elas são mais estáveis e mais seguras que as com o vírus atenuado e pode ser usada junto com adjuvantes para se maximizar a resposta imunológica. Entretanto, esse tipo de vacina geralmente exige múltiplas doses e as partículas virais, que são preparadas em grandes quantidades, devem ser bem preservadas para manter a eficácia da vacina (KAUR E GUPTA, 2020).

As vacinas de subunidade são aquelas que utilizam antígenos de peptídeos sintéticos ou proteínas recombinantes como uma via de estimulação do sistema imunológico (WANG et al., 2020). Nesse caso, a proteína S foi a escolha mais adequada como imunogênio para estimulação de resposta e produção de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2. Entretanto, trata-se de uma vacina que requer o uso de adjuvantes para aumentar sua imunogenicidade, tendo em vista que apenas as subunidades virais geralmente não são suficientes (CAO ET AL., 2018; WANG et

al., 2020).

As vacinas baseadas em vetor viral geralmente consistem na utilização de um gene altamente específico das células-alvo, que, por conseguinte, deverão ser mais eficientes na indução da resposta imune (URA et al., 2014). Essas vacinas geralmente apresentam um prazo mais longo de funcionalidade e são eficazes em induzir a expressão de um alto nível de proteínas antigênicas, que induzirão células T citotóxicas (CTLs) para atuarem na morte específica das células infectadas por vírus. Desse modo, essa vacina apresenta um potencial teoricamente mais elevado de uso profilático (LE et al., 2020).

Em se tratando das vacinas de ácidos nucleicos, há aquelas baseadas em DNA e outras em RNA. Vacinas de DNA envolvem a engenharia de uma sequência alvo correspondente a antígeno viral que é inserido em um plasmídeo, que é inoculado no hospedeiro em conjunto com adjuvantes. As células do hospedeiro transfectadas vão, então, expressar o transgene, e o produto dessa expressão é endocitado por células dendríticas, que vão apresentar os antígenos aos linfócitos T CD4+ e CD8+, estimulando tanto a resposta humoral, quanto a resposta mediada por célula (KAUR E GUPTA, 2020). As vacinas de RNA, por sua vez, envolvem a transferência da sequência de RNA codificadora, cujo antígeno traduzido estimulará a resposta imune adaptativa. Pelo fato do RNA não apresentar atividade de replicação intracelular, por não se integrar ao DNA do hospedeiro, oferece um menor risco de mutagênese. Uma limitação desse tipo de vacina consiste no fato do RNA ser bem mais sensível à variações de temperaturas (TSANG et al., 2021). O melhor exemplo deste tipo de vacina desenvolvida para a COVID-19, é o da Moderna TX, Inc, que utiliza um mRNA para a proteína S estabilizada e pré-fusionada, cujo conjunto é encapsulado na forma de nanopartículas hidrofóbicas (SAFETY, 2020).

Dentre as vacinas citadas, as presentes no Brasil até Março de 2021 são a CoronaVac®, desenvolvida pela SinoVac Life Science com parceria de produção nacional pelo Instituto Butantan, que utiliza a tecnologia de vírus inativado como base de desenvolvimento (WU et al., 2021). Outra vacina circulante no Brasil é a Covishield®, desenvolvida pela Universidade de Oxford e a farmacêutica Astrazeneca, com transferência tecnológica e produção nacional pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Ela se destaca como uma vacina recombinante, a partir da combinação do material genético do adenovírus AZD12222 de chimpanzé com a sequência de DNA da proteína spike (MULLARD, 2020). No caso da CoronaVac®, sua administração consiste na aplicação de duas doses da vacina, com uma garantia de eficácia de 50,4%, a partir de testes clínicos realizados na fase III (BRASIL, 2021). Em relação a Covishield®, o uso do

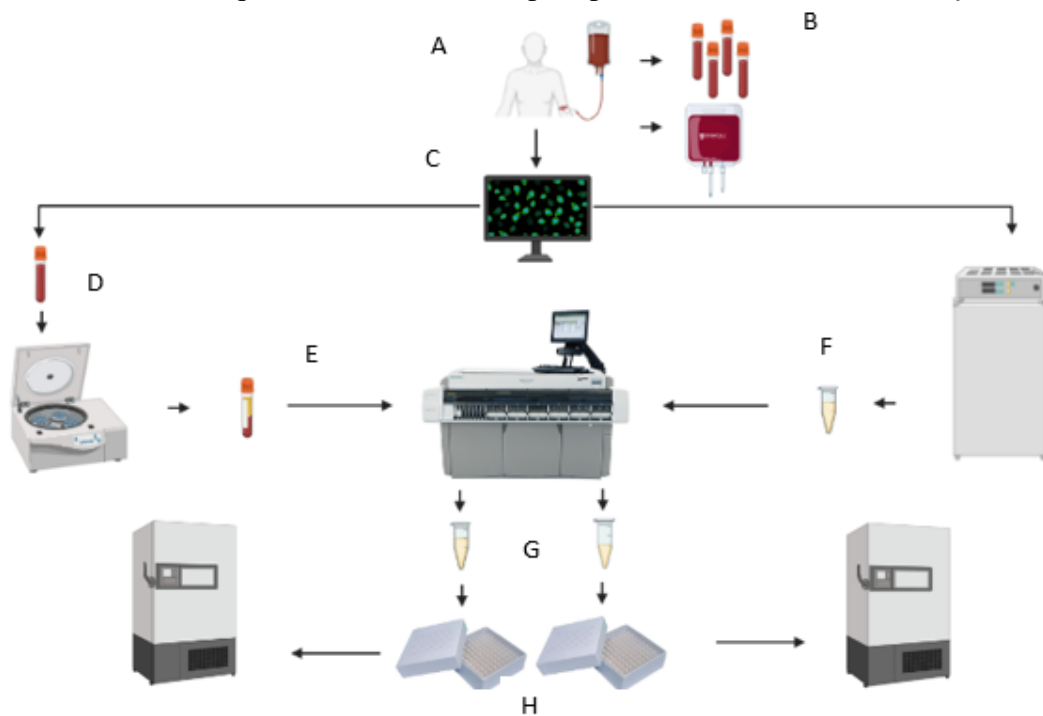
adenovírus já a torna imunogênica por si só, o que de forma geral tende ao desenvolvimento de células B e T de memória de modo mais robusto (MULLARD, 2020).

Apesar dos avanços do desenvolvimento de vacinas contra a infecção por SARS-CoV-2, estudos apontam o rápido decaimento de anticorpos anti-SARS-CoV-2 principalmente em indivíduos que contraíram a infecção natural na forma mais leve, o que compreende à maioria das pessoas que foram expostas (IBARRONDO et al., 2020). Esses estudos, além de colocarem em dúvida a durabilidade e a efetividade da resposta imune humoral, no caso das infecções naturais por SARS-CoV-2, preocupam também cientistas e gestores de saúde sobre a questão da durabilidade da resposta humoral desencadeadas pelas vacinas, mesmo que estas façam uso de adjuvantes e os mecanismos de apresentação de antígenos sejam bastante distintos (IBARRONDO et al., 2020). Desse modo, estudos observacionais que visam avaliações seriais e acompanhamento do perfil de prevalência de anticorpos IgG em diferentes indivíduos são relevantes para uma compreensão em tempo real da durabilidade da resposta humoral associada à infecção natural e uma avaliação comparativa com a efetividade e resposta induzida pelas vacinas.

4 METODOLOGIA

O planejamento experimental do projeto consistiu na seleção de cerca de 1.000 doadores por mês, entre março e dezembro de 2020, sendo parte deles retrospectivos e parte prospectivos. As amostras seguiram para o processamento por quimioluminescência, onde o índice de anticorpos IgG Anti-SARS-CoV-2 foi lido. Após esse processo, cada amostra era aliqüotada em um microtubo e armazenada a -80°C (Figura 4).

Figura 4 – A, o sangue do doador é coletado; B, a bolsa sanguínea para doação é separada dos tubos com sangue para a realização dos exames. C, os doadores de cada mês são selecionados dentro dos 11 subdistritos de Fortaleza. D, dentro do grupo dos prospectivos, um tubo *vacutainer* de sangue é separado e centrifugado a 3.500 g, por 10 minutos, a 4°C para separação dos elementos celulares do soro. E, o soro é, então, aliqüotado e processado por quimioluminescência para a leitura do índice de anticorpos IgG Anti-SARS-CoV-2. F, já em relação aos retrospectivos, as amostras são colhidas da soroteca do HEMOCE e uma aliqüota de $300\ \mu\text{L}$ é feita para o processamento. G e H, são feitas aliqüotas de cada amostra para posterior armazenamento em *freezer* -80°C .



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1 Aspectos éticos

A pesquisa aqui apresentada faz parte do projeto multicêntrico intitulado “Estudo da prevalência do Coronavírus COVID-19 na população de doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo e desenvolvimento de Imunoterapia passiva através da

transusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave”, que engloba a avaliação serial de soroprevalência da COVID-19 e se encontra devidamente aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) do Hemoce, submetido em 12 de agosto de 2020. O projeto regional está sob responsabilidade do pesquisador responsável Dr. Fábio Miyajima, cujo Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) é 30178220.3.2008.8152, número do parecer 4.492.640.

Como se trata de uma pesquisa com uso de dados secundários dos participantes, é prevista a dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

4.2 Tipo de estudo

O tipo de estudo definido foi o estudo transversal prospectivo e retrospectivo não concorrente, onde foi analisado a presença ou ausência da exposição ao SARS-CoV-2, por meio da imunidade desenvolvida em pacientes que já entraram em contato com o vírus (anticorpos anti-SARS-CoV-2) (HADDAD, 2004).

4.3 Local e período de estudo

Este estudo faz parte de um amplo projeto multicêntrico, intitulado “Estudo da prevalência do Coronavírus COVID-19 na população de doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo e desenvolvimento de Imunoterapia passiva através da transusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave”, que consiste em um estudo transversal retrospectivo e prospectivo com doadores de sangue em 8 hemocentros do Brasil, dentre eles a Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, o Hemocentro de Minas Gerais, o Hemocentro do Rio de Janeiro, o Hemocentro de Pernambuco, o Hemocentro do Amazonas, o Hemocentro da Bahia, o Hemocentro do Ceará e o Hemocentro do Paraná. Este estudo objetivou analisar até 10.000 amostras de soro de doadores de sangue em cada hemocentro citado, no intuito de detectar anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2. O período de realização dos testes compreende amostras de doadores retrospectivos entre março e julho de 2020, e prospectivos, entre agosto e dezembro de 2020.

Na etapa retrospectiva, buscou-se, na soroteca do HEMOCE, amostras de doadores de sangue entre os períodos de março a julho de 2020, que estavam sob condições de refrigeração em freezer a -30 °C após coleta feita, nesses períodos, seguindo a mesma metodologia de coleta

das prospectivas. Já na etapa prospectiva, foram coletadas as amostras de doadores no mesmo período em que foram realizados as triagens clínicas e laboratoriais referentes à doação. Com isso, a coleta de informação sobre o local de obtenção, processamento, análise dos resultados de cada amostra, bem como o posterior preparo da soroteca, pôde ser conduzido dentro das premissas do próprio HEMOCE, em função da versatilidade do estudo ter permitido a sua adoção dentro das triagens de rotina do hemocentro.

4.4 Distribuição geográfica e randomização das amostras

Foi realizada randomização das amostras de acordo com a localização geográfica dos doadores para que se pudesse ter uma representatividade real das suas distribuições e uma homogeneidade amostral, considerando-se um N amostral total de 10 mil divididos proporcionalmente em cotas mensais de março a dezembro de 2020 (mil amostras/mês).

Para a seleção das amostras de doadores que participaram do estudo, foi realizado um georreferenciamento para que a amostragem fosse representativa de toda a cidade de Fortaleza. Com isso, a capital do Ceará foi dividida em 11 sub-distritos, considerando o CEP dos doadores e a taxa populacional residente de cada sub-distrito avaliado, de acordo com o censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2010). Dessa forma, a cota amostral de doadores que foi processada e determinada de forma proporcional à taxa populacional de cada sub-distrito de Fortaleza de forma tal que a seleção amostral não fosse influenciada pela maior captação de doadores residentes em áreas mais próximas dos centros de coleta, e refletisse a densidade e distribuição geográfica populacional dentro da cidade de Fortaleza. A cota mensal estipulada foi de 1.000 amostras, e que foi baseado em cálculo amostral estabelecido pela rede para cada centro participantes 5. A partir disso, cerca de 1000 amostras retrospectivas foram selecionadas entre março e julho, enquanto as amostras prospectivas começaram a ser selecionadas a partir da segunda semana de cada mês e assim prosseguia até fechar o quantitativo de 1000 amostras no mínimo, iniciando-se a partir de datas pré-estabelecidas dentro do calendário de doação. O componente prospectivo foi executado de agosto a dezembro.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos doadores de sangue novos e recorrentes (doadores de repetição), obrigatoriamente na faixa de 16 a 69 anos, masculinos ou femininos.

Figura 5 – Divisão dos subdistritos de Fortaleza, com as respectivas cotas amostrais de cada um. A soma de todas as cotas apresenta um total de 1.000 amostras.

COTAS DE FORTALEZA	
SUB-REGIAO	COTAS AMOSTRAIS
Conjunto Ceara	114
Prefeito Jose Walter Mondubim	133
Messejana	112
Mucuripe	98
Conjunto Ceara	24
Centro	98
Cidade Dos Funcionarios	68
Parangaba	129
Antonio Bezerra	68
Barra Do Ceara	125
Antonio Bezerra	31

Fonte: Elaborado pelo autor

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos menores de 16 anos e maiores de 69 anos.

4.7 Obtenção e qualidade das amostras

Foram coletadas amostras de 5 mL de sangue venoso periférico em tubos de coleta estéreis à vácuo, com gel separador, sem anticoagulante, que após período inicial para permitir a coagulação, foram logo em seguida submetidos ao processamento para a separação do soro, no intuito de evitar-se degradação e hemólise. Os tubos contendo o sangue foram centrifugados a 3.500 g por 10 minutos a 4° C separando-se, então, os elementos celulares do soro. Neste processo, ocorre o consumo do fibrinogênio, que forma um coágulo, que o separa do soro. As amostras de todos os doadores prospectivos selecionados foram, então, transportadas em recipiente fechado e refrigerado, ao setor de sorologia que realiza a triagem laboratorial do HEMOCE.

Ao serem levados ao setor designado, as amostras foram avaliadas qualitativamente por meio de seus aspectos visuais, tais como cor, sedimentação, apresentação de hemólise, evidências de lipidemia e turbidez. Após a liberação dos exames da triagem laboratorial obrigatórios, uma aliquota de soro foi obtida e encaminhado para a testagem de anticorpos específicos anti-SARS-CoV2 utilizando-se de teste de quimioluminescência por micropartículas (CMIA).

4.8 Controle das amostras

4.8.1 *Separação, cadastro e identificação das amostras retrospectivas*

As amostras retrospectivas foram as inicialmente selecionadas e analisadas, no intuito de se determinar a soroprevalência de anticorpos contra o SARS-CoV2 desde o início da epidemia. Essas amostras, que já estavam armazenadas na soroteca do Hemoce, corresponderam a seleção de indivíduos que realizaram doações entre os meses de março, e julho de 2020. As testagens e análise desse grupo foram realizadas durante os 5 meses propostos para o estudo, que compreenderam o período de agosto a dezembro de 2020, e foram conduzidos concomitantemente com a captação de amostras do grupo prospectivo.

Para a randomização e seleção de amostras, uma lista contendo o código individual dos doadores de um dado período (dia, semana ou mês) é carregada no sistema desenvolvimento pelo grupo de pesquisadores desta rede para a realização da seleção georreferenciada proporcional por subdistrito, o qual gera uma lista e exporta uma seleção contendo os detalhes das amostras retrospectivas que deverão ser processadas.

Após a seleção das amostras, procedeu-se à busca individual das alíquotas de soro delas ocorria na soroteca de doadores, as quais foram obtidas por profissional designado do hemocentro e cadastradas no sistema *Softlab* para interfaciamento com o equipamento que realiza os exames de CMIA, através de módulo customizado (COVSR/Sorologia da COVID-19) e posterior geração de relatórios. Cada amostra continha um código de identificação único, gerado a partir do exame cadastrado no *Softlab*, além do código do doador e do número da doação, como formas de se minimizar a perda do rastreio e zelar pela integridade dos dados. Após esse processo, uma etiqueta impressa, contendo os dados identificatórios e datas de coleta das amostras foram geradas e aderidas aos tubos de testagem contendo as amostras de ensaio, onde um volume de 500 μL havia sido aliqüotado. Essa alíquota, após ser processada e analisada, seguia para a preparação da soroteca do estudo.

4.8.2 *Separação, cadastro e identificação das amostras prospectivas*

A etapa prospectiva iniciou-se paralelamente à etapa retrospectiva, também em agosto de 2020, em que dentro do calendário estipulado, amostras referentes aos meses de agosto, setembro, outubro, novembro e dezembro foram diariamente selecionadas, processadas e testadas a partir da estratégia de randomização descrita anteriormente. Conforme mencionado, o

sistema de randomização considerou a geolocalização e a cota de amostras de cada sub-região a ser processada. O maior diferencial da etapa prospectiva em relação à retrospectiva, foi que o sistema selecionava, a partir da lista diária de doadores do dia, um quantitativo de amostras que deveriam ser separados e aliqotados no dia útil seguinte, em que a cota máxima de amostras diárias somente era atingida somente se houvesse um contingente de doações suficientemente maior que 100 doações, o que nem sempre ocorria.

As amostras prospectivas selecionadas foram obtidas do setor de sorologia após a liberação dos resultados da triagem laboratorial obrigatória dos doadores, que ocorria no dia útil seguinte à doação. Similarmente às testagens das amostras retrospectivas, é feita a coleta dos tubos *vacutainer*, que passa pela triagem sorológica e as aliqotas de soro do componente prospectivo foram também cadastrados, no *Softlab*, para interfaciamento e realização dos exames de CMIA anti-SARS-CoV2, utilizando o módulo COVSR para posterior geração de relatórios. As amostras já processadas seguiam para o preparo de soroteca e armazenadas para o estudo.

Desta forma, a seleção e processamento das etapas prospectivas iniciavam-se a partir da segunda semana de cada mês e seguiam até se fechar o quantitativo esperado de 1000 amostras dentro daquele mês. Em suma, foram totalizados 10 meses de acompanhamento (março a dezembro de 2020) a partir da seleção e processamento de amostras retrospectivas e prospectivas de doadores da cidade de Fortaleza.

4.8.3 Preparo do bioarquivo das amostras processadas

Para esta etapa, as amostras, após serem processadas, foram transferidas em microtubos e ordenadas em criocaixas de armazenamento. Todos os tubos foram devidamente identificados com código de identidade da amostra (Id sample), código do doador, data de nascimento, data da coleta e o tipo de amostra. Após o teste, aliqotas de até 1,5 mL foram separadas em microtubos de 2 mL de capacidade para criopreservação, sendo posteriormente acomodados em caixas de armazenamento e devidamente identificadas tanto com o número da caixa, quanto com um código QR associado a um mapa de identificação da posição de cada amostra naquela caixa. As caixas foram, então, bioarquivadas a -30° C na soroteca do HEMOCE, constituindo repositório deste projeto e servindo como fonte para a realização de testes adicionais, inclusive de eventuais contraprovas.

Quanto às amostras retrospectivas, aliqotas foram realizadas com o excedente de material não utilizado nos testes e que, após as análises, foram bioarquivados seguindo a mesma

metodologia para as prospectivas.

4.9 Processamento das amostras e titulação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV2

A separação e o processamento das amostras de soro foram realizados no próprio HEMOCE. As amostras de sangue total coletadas foram centrifugadas a 3.500 g, por 10 minutos a temperatura ambiente em prazo de até 6 h após a coleta para se minimizar riscos de degradação e hemólise. Enquanto que as amostras retrospectivas foram diretamente obtidas da soroteca do hemocentro, as amostras prospectivas foram obtidas através de aproveitamento de alíquotas de soro rotineiramente obtidas após a realização das baterias de testes sorológicos para vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus linfotrópico-T humano (HTLV), *Treponema pallidum* (Sífilis), *Trypanosoma cruzi* (Chagas). O soro separado foi alíquotado para a realização do imunoensaio CMIA para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 e o material excedente posteriormente armazenado.

Os ensaios de quimioluminescência de micropartículas para detecção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV2 foram conduzidos no setor de hematologia do próprio HEMOCE. Foi utilizado o kit comercial SARS-CoV-II anti-N *Quant Reagent kit* da marca Abbot® para análise na plataforma *Architect Plus I2000™*. Os reagentes foram mantidos sob refrigeração a temperaturas entre 2 a 8° C e os ensaios seguiram as indicações do fabricante (ABBOT, 2020).

4.9.1 Preparo das amostras de soro

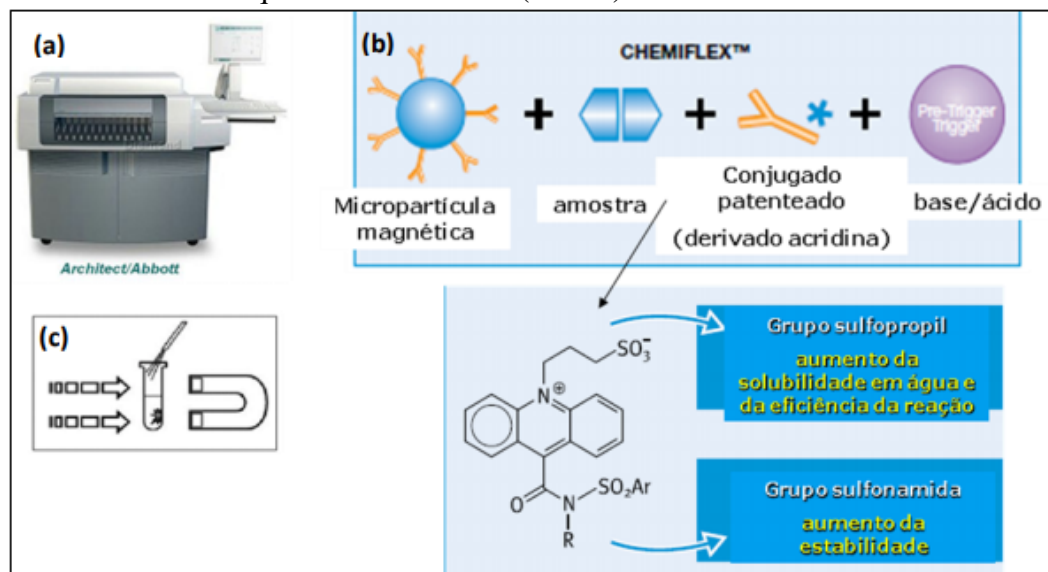
No caso das amostras prospectivas, elas foram armazenadas a temperaturas entre 2 a 8° C para análise no dia posterior. Enquanto isso, as amostras retrospectivas foram completamente descongeladas antes da realização dos procedimentos. Foi realizada inspeção visual antes da realização dos testes para avaliar se as alíquotas de soro estavam homogêneas e livre de bolhas, células sanguíneas e fibrinas. Desse modo, além da centrifugação para separação e obtenção do soro, foi realizado uma análise visual, conforme recomendado pelo fabricante.

4.9.2 Testagem das amostras por ensaio de CMIA

A análise consiste em um imunoensaio de duas etapas, a partir do uso de uma combinação da amostra com o diluente do ensaio, para detecção qualitativa de anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 em amostras de soro humano, a partir do uso da tecnologia do imunoensaio

de micropartícula de quimioluminescência (CMIA). O ensaio é automatizado e é realizado no equipamento *Architect I2000/Allinity*. A amostra, que consiste em um antígeno sintético de SARS-CoV-2, revestido com micropartículas paramagnéticas, e o diluente do ensaio são combinados e incubados. Os anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 presente na amostra se ligam às micropartículas revestidas com o antígeno. Após a lavagem, os conjugados marcados com acrinídeo se ligam aos anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, a fim de criar uma mistura de reação para o segundo passo. A solução ativadora, geralmente consistindo de hidróxido de sódio (NaOH), e de solução pré-ativadora, geralmente peróxido de hidrogênio (H₂O₂), são adicionadas a fim de catalisar a reação de quimioluminescência. Com a hidrólise química do acrinídeo, ocorre a liberação de fótons, que podem ser captados pelo equipamento *Architect* de forma quantitativa. A reação de quimioluminescência resultante é medida como uma unidade de luz relativa (ULR). Como quanto mais anticorpo se ligar ao conjugado, maior será a medida da ULR, existindo, portanto, e uma relação direta entre a quantidade de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 (analitos biomarcadores) na amostra e o nível de ULR detectada nos sistemas ópticos.

Figura 6 – Imunoensaio quimioluminescente (CMIA) automatizado ARCHITECT/ABBOTT



Fonte: Adaptado de ABBOTT, 2020

4.9.3 Interpretação dos resultados

O cálculo é feito no próprio equipamento. Sabe-se que o sistema é calibrado sempre ao abrir um novo lote do kit de reação. O sistema calcula uma média de 3 réplicas de sinais obtidos a partir do seu processo de calibração e armazena o resultado no calibrador. Os resultados

são obtidos a partir da razão entre o valor do resultado do controle ou da amostra pelo resultado armazenado no calibrador. A unidade de resultado padrão para o teste é o Index referente à razão da intensidade do sinal dividido pelo valor de referência de corte, chamado também de S/C (*Signal-to-Cutoff ratio*).

O valor de corte, de acordo com o recomendado pelo fabricante, é de 1,4 Index (S/C) e de acordo com os valores determinados pela própria companhia, os valores obtidos acima disso são, portanto, considerados positivos, enquanto que os valores abaixo, são considerados negativos por considerar tecnicamente que a finalidade deste ensaio é de teor qualitativo apesar de apresentar leitura quantitativa. No caso deste estudo, dividiu-se os resultados em 4 parâmetros diferentes. De acordo com BUSS et al. (2021), os resultados que contavam com uma taxa de 0,4 Index (S/C) foram considerados como detectáveis, a partir de um processo de correção de falsos negativos, com o qual levaram em consideração a baixa taxa de conversão de anticorpos observado em pacientes assintomáticos e que haviam sido expostos ao SARS-CoV2 com resultado molecular positivo. O estudo foi confirmado com a testagem em equipamento alternativo ao Abbott, a partir do qual foi utilizado imunoensaios de eletroquimioluminescência (ECL) do sistema Elecsys anti-SARS-CoV2 (Roche Cobas) e observaram que um *threshold* abaixo de 1,4 Index (S/C) seria mais relevante nesses casos de soroconversão de pacientes assintomáticos. Além de maior sensibilidade, tal ajuste ainda resultou em melhorias na especificidade do teste. Desse modo, no nosso estudo, resolvemos considerar uma estratégia alternativa com valores de referências para considerarmos para margem de pacientes possivelmente positivos com um valores de corte (*cutoff*) entre 0,5 e 1,4 Index (S/C). Já para valores sabidamente positivos, resolvemos ainda dividi-los em dois parâmetros. De acordo com os achados de WENDEL et al. (2020), um *cutoff* acima de 5,0 index S/C para IgG anti-SARS-CoV-2 é um valor alto no que tange o fator de neutralização dos anticorpos. Desse modo, resolvemos estabelecer que valores de 1,4 até 5,78 Index S/C são considerados um valor de baixa neutralização, logo sendo chamado de baixo positivo, enquanto valores iguais ou acima de 5,79 Index S/C são potentemente neutralizantes, logo altamente positivos. De todo modo, ao se referir aos resultados sabidamente positivos, é importante frisar que estes consistem naqueles que seguem as recomendações do fabricante, ou seja, que possuem um valor do índice igual ou acima de 1,4. Seguindo esta lógica, apresentamos nossos resultados tomando como base essas quatro categorias de classificação, no intuito de estabelecer-se recortes mais precisos das análises de alta e baixa soroconversão.

Os resultados podem ser avaliados a partir da razão entre as Unidades de Luz

Relativas (ULRs) advindas do controle ou da amostra e da média das ULRs captadas a partir do calibrador, de acordo com a seguinte fórmula:

$$Index \left(\frac{S}{C} \right) = \frac{\text{ULRs (controle ou amostra)}}{\text{média das ULRs (calibrador)}} \quad (4.1)$$

De acordo com as adaptações que realizamos a partir da recomendação do fabricante, a interpretação dos resultados, neste estudo, deu-se a partir do que está elencado na tabela 1:

Tabela 1 – Interpretação dos resultados de acordo com os valores dos índices de anticorpos IgG

Interpretação do resultado	Valores de Index (S/C) Correspondentes
Alto positivo (AP)	> 5,79
Baixo positivo (BP)	$\geq 1,4$ e < 5,79
Sabidamente positivo (SP)	$\geq 1,4$
Possível positivo (PP)	$\geq 0,5$ e < 1,4
Negativo (N)	< 0,5

Fonte: Adaptado de ABBOTT, 2020

4.9.4 Cálculo da taxa de ataque mensal

Segundo PETTYGROVE, 2008 a taxa de ataque (TA), em epidemiologia é a proporção de pessoas que contraíram uma determinada doença em uma população inicialmente livre da doença. No caso desse projeto, adaptamos o seu cálculo de modo a considerar a população de doadores a população inicialmente livre da doença antes de março de 2020, considerada imunologicamente virgem, que foi o momento até quando as autoridade de saúde do Estado do Ceará confirmaram o primeiro caso de COVID-19 em Fortaleza. A taxa de ataque, nesse caso, é avaliada a partir da soma de todos os resultados sabidamente positivos (> 1,4 Index (S/C)), em cada mês, com o total de indivíduos avaliados até o mês de análise. Desse modo, considerando que a resposta humoral é para ser duradoura, a taxa de ataque deve crescer ao longo do tempo.

$$\text{Taxa de ataque} = \frac{\Sigma \text{Sabidamente positivos (até o último mês de análise)}}{\Sigma \text{Total de doadores (até o último mês de análise)}} \quad (4.2)$$

4.10 Análise Estatística

As amostras foram submetidas a análises descritivas quantitativas utilizando o software STATA, versão 14, onde foram customizados rotinas/"scripts" para realização dos testes e modelagens epidemiológicas. Na condição de normalidade dos dados e diferença aceitável de variabilidade entre os grupos, a comparação entre duas médias foi adotado o teste t de Student. No caso de não normalidade, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou Krustal Wallis e regressão de mediana, quando apropriado. Para as variáveis categóricas foi utilizada porcentagem, cálculo de proporções.

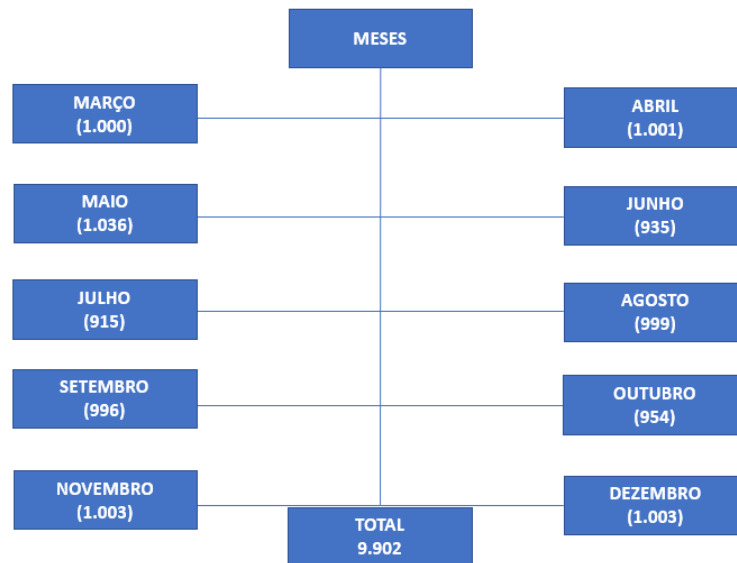
Foram utilizadas regressão logística e regressão linear generalizada, quando necessárias, e estimadas as respectivas razões de chances e intervalos de confiança de 95%. Observou-se normalidade dos resíduos quantílicos aleatorizados dos modelos. Para análise multivariada e construção de modelos foram selecionadas as variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada, podendo ser combinado com linguagem de aprendizado de máquina para se minimizar possíveis limitações de estratificações e tamanho amostral reduzido. Condiserou-se como significativos valores de $p < 0,05$ (taxa de erro alfa de 5%).

Foram construídos mapas epidemiológicos para avaliação têmporo-espacial de soroprevalência através de ferramentas de georreferenciamento, utilizando-se resultados das testagens, código postal de residência dos participantes da grande Fortaleza e tempo como variáveis de referência. Para se ater um maior valor científico, este trabalho será conduzido em cooperação com a rede multicêntrica de pesquisa epidemiológica da COVID-19 em doadores de sangue, coordenado pela Fundação Pró-Sangue.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de março a dezembro de 2020, 9.902 doadores foram avaliados quanto sua taxa de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 (Figura 7). Determinou-se uma estimativa de 1.000 amostras/mês, variando no intervalo de 900 à 1000 amostras devido à insuficiência de doadores advindos de determinados sub-distritos a fim de se ter representatividade.

Figura 7 – Distribuição do número de doadores pelos meses do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor

Quando analisamos a soroconversão dos doadores, 1.673 (15,9%) foram detectados com imunoglobulina IgG anti-SARS-CoV-2, sendo esta a prevalência do estudo levando em conta o total de indivíduos selecionados como representativo.

Nesse contexto, uma regressão da mediana, que considera a não-normalidade na distribuição dos dados Index, aponta os valores destacados na tabela 2, a partir dos quais assumimos que os valores sabidamente negativos apresentam um valor de 0,03 Index S/C (com um IC 95% de 0,028 – 0,031), demonstrando que uma análise não paramétrica dos valores assume que pelo menos metade dos indivíduos com resultado negativo apresenta até 0,03 Index S/C de IgG, enquanto para os alto positivos, o valor fica próximo do *cut off* (5,94, com IC 95% de 5,803 – 6,076).

A baixa diferença entre os valores máximo e mínimo concentrados na categoria de alto positivos pode estar relacionado com o fato dos valores de Index S/C acima de 5,0 já serem considerados altamente neutralizantes (WENDEL et al., 2020). Enquanto isso, a alta frequência de indivíduos possivelmente positivos pode se justificar pela maior taxa de possíveis

Tabela 2 – Frequência e percentual dos resultados divididos em 4 categorias de acordo com os cutoffs pré-estabelecidos, seguidos de análises por regressão de mediana, assumindo um Intervalo de Confiança de 95% e um $p < 0,0001$

Interpretação	Freq.	Percent. (%)	Mediana (CI 95%)	Valor p
Alto Positivo	275	2,78	5,94 (5,80 – 6,08)	$p < 0,0001$
Baixo Positivo	1.398	13,12	2,53 (2,44 – 2,62)	$p < 0,0001$
Possível Positivo	7.304	73,76	0,86 (0,83 – 0,889)	$p < 0,0001$
Negativo	905	9,34	0,03 (0,028 – 0,031)	$p < 0,0001$
Total	9.902	100		

Fonte: Elaborado pelo autor

assintomáticos, que tiveram uma baixa soroconversão (BUSS et al., 2021). Ademais, a frequência e os valores da mediana destacada nos indivíduos que apresentaram o resultado de baixo positivo ainda pode se justificar por duas possíveis hipóteses: o período entre o início da soroconversão para IgG até atingir o pico nos dias 31 a 45 dias após o início dos sintomas ou pode ser um reflexo das pessoas que estão apresentando uma sensível queda na taxa de anticorpos anti-IgG, com o tempo, quando se considera o período de 3 meses após o pico no número de casos em Fortaleza (FLODGREN, 2020). Para maior robustez e elucidação do problema, será necessário a realização de um estudo dedicado de coorte, que foque no acompanhamento da taxa de anticorpos de IgG dos indivíduos que foram sabidamente infectados com SARS-CoV-2.

5.1 Perfil sociodemográfico dos doadores

Quando se trata dos aspectos sociodemográficos, os doadores em geral foram predominantemente do sexo masculino (62,30%) (Tabela 3), pardo (73,19%) (Tabela 4), acima de 29 anos (53,63%) (Tabela 5) e com ensino superior (50,97%) (Tabela 7). Esses resultados estão de acordo vários artigos que trazem o perfil sociodemográfico do doador.

Tabela 3 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por sexo.

Sexo	Frequência	Percentual (%)
Feminino	3.733	37,70
Masculino	6.169	62,30
Total	9.902	100

Fonte: Elaborado pelo autor

Em se tratando do sexo, alguns estudos apontam que, apesar da população brasileira

ser constituída, em sua maioria, por mulheres, os homens representam a maior parte das doações nos hemocentros, chegando a representar até 82% das doações realizadas (ALMEIDA et al., 2011; MORAES-SOUZA et al., 2006).

Em relação à raça autodeclarada, a percentagem predominante está de acordo com os valores da população de base, a partir de dados do IBGE, apresentando, nesse estudo, uma maior percentagem de pardos (73,19%), seguido de brancos (20,70%) (Tabela 4). Os resultados também estão de acordo com a literatura, tendo em vista que os pardos se apresentam como doadores predominantes segundo alguns estudos que analisam o perfil prevalente de doadores (SILVA; KUPEK E PERES, 2013).

Tabela 4 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por raça autodeclarada.

Raça/Etnia declarada	Frequência	Percentual (%)
Preta	247	2,49
Parda	7.247	73,19
Branca	2.050	20,70
Amarela	87	0,88
Indígena	3	0,03
Desconhecido	268	2,71
Total	9.902	100

Fonte: Elaborado pelo autor

Outra análise importante foi a estratificada da população por grupos etários. Os dados mostraram uma maior predominância de doadores do grupo etário entre 16 e 29,9 anos (46,35%), seguido do grupo etário de 30 a 39,9 anos (28,42%) (Tabela 5), o que soma já um total de 74,77% dos doadores (Tabela 5). LIBERATO et al. (2013) aponta que a minoria dos doadores apresenta idade acima dos 45 anos, o que está de acordo com os nossos achados.

A partir desse fato, é possível ainda tecer uma relação entre os grupos etários em discussão, no que diz respeito à população adulta e a idosa. O grupo considerado idoso, no Brasil, segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) é aquele com 60 anos ou mais (ONU, 1982). Ao considerar que os idosos apresentam um grau de atividade menor que a população mais ativa (até 59,9 anos), é possível inferir uma relação de maior exposição, logo uma maior predominância de doadores (98,89%) da população com idade abaixo de 60 anos, podendo-se realizar, a partir disso, uma relação adicional (Tabela 6).

Desse modo, observa-se uma grande diferença, como já esperado pelo próprio achado

Tabela 5 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por faixa etária.

Faixa Etária	Frequência	Percentual (%)
De 16 a 29,9 anos	4.592	46,37
De 30 a 39,9 anos	2.814	28,42
De 40 a 49,9 anos	1.630	16,46
De 50 a 59,9 anos	756	7,63
De 60 a 69,9 anos	110	1,11
Total	9.902	100

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 6 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por grupo etário (adulto e idoso).

Idade avançada	Frequência	Percentual (%)
Adulto (< 60 anos)	9.792	98,89
Idoso (\geq 60 anos)	110	1,11
Total	9.902	100

Fonte: Elaborado pelo autor

de LIBERATO et al. (2013), entre os percentuais de doadores da população com idade abaixo e acima de 60 anos (Tabela 6).

Tabela 7 – Frequência e percentual de doadores participantes, estratificado por nível educacional.

Escolaridade	Frequência	Percentual (%)
Nunca foi à escola	11	0,11
Ensino fundamental	595	6,01
Ensino médio	4.081	41,21
Curso superior	5.047	50,97
Mestrado	32	0,32
Doutorado	9	0,09
Não respondeu	127	1,28
Total	9.902	100

Fonte: Elaborado pelo autor

Quanto ao nível educacional, temos a representação massiva de doadores com, pelo menos, Ensino Médio (41,21%) ou Ensino Superior (50,97%) (Tabela 7). Esses resultados estão de acordo com o encontrado por BELATO et al. (2020), que concluiu que a maioria dos doadores eram estudantes universitários, seguidos de estudantes com ensino médio completo. Outro estudo

relata o aumento da doação de sangue conforme aumenta o grau de escolaridade (ZAGO et al., 2010). REUTER et al. (2010), entretanto, aponta que o perfil de doador em Santa Catarina, por exemplo, tem uma concentração de pessoas com ensino superior completo. Ademais, o fato do principal centro de hematologia e hemoterapia do estado do Ceará ficar junto ao campus dos cursos da área de saúde da Universidade Federal do Ceará pode ter contribuído para o maior índice de doadores com maior escolaridade Ensino Superior.

Nesse contexto, o perfil socioeconômico pode contribuir para este fator, principalmente durante o período de pandemia por COVID-19, onde as doações diminuíram expressivamente principalmente durante o período de pico. SCHONS et al. (2020) aponta, inclusive, as principais causas de inaptidão de doadores durante o período de pandemia, sendo elas fortemente relacionadas com sintomas de COVID-19 e possíveis contatos com pessoas infectadas, além da falta de recursos financeiros, tendo em vista que o transporte público ficou reduzido nos primeiros meses de pandemia.

5.1.1 Soroprevalência dentro do perfil sociodemográfico dos doadores

Tabela 8 – Frequência e percentual dos doadores divididos por sexo e o percentual do sexo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada sexo.

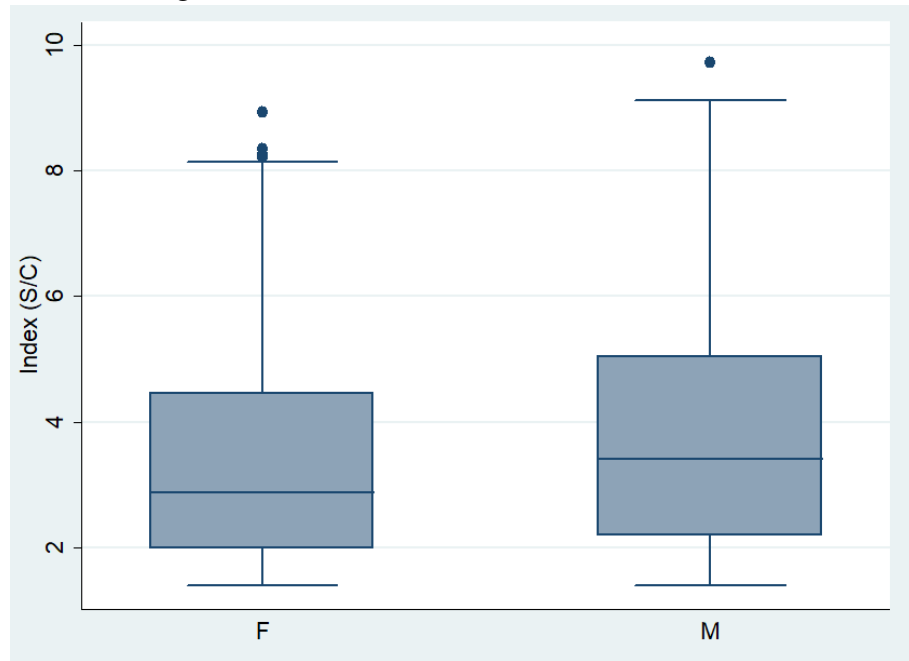
Soroprevalência por sexo	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
Feminino	3.733	37,70	3,24	10,07	8,89	77,79
Masculino	6.169	62,30	6,13	12,94	9,61	71,32
Total	9.902	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

O número de doadores sabidamente positivos do grupo estratificado por sexo foi maior dentro do masculino (6,13% de alto positivo e 12,94% de baixo positivo) (Tabela 8). A maior taxa de positivos dentro deste grupo pode, então, está relacionada com o maior número de doadores desta categoria, que possuíam histórico de COVID-19 e plena recuperação, e que provavelmente estavam cientes de seu papel contribuidor e mais dispostos ao comparecimento para doação, inclusive para o programa de plasma convalescente que encoraja doadores do sexo masculino. Sabe-se também que tendo em vista que, segundo dados do IntegraSUS, no período de março a dezembro de 2020, a população de homens infectados em Fortaleza foi de 39.100, enquanto o de mulheres chegou a 48.195, ou seja, presume-se não haver um maior nível de

exposição e contágio por parte dos indivíduos do sexo masculino.

Figura 8 – Gráfico relacionando a mediana dos grupos masculino e feminino com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para análise de significância estatística entre duas variáveis categóricas. $P < 0,0001$



Fonte: Elaborado pelo autor

Nesse contexto, ainda tomando a mesma justificativa de predominância masculina entre os doadores, foi possível observar uma diferença significativa na prevalência dos índices de IgG entre o grupo masculino e feminino sabidamente positivos ($\text{Index (S/C)} > 1,4$) (Figura 8).

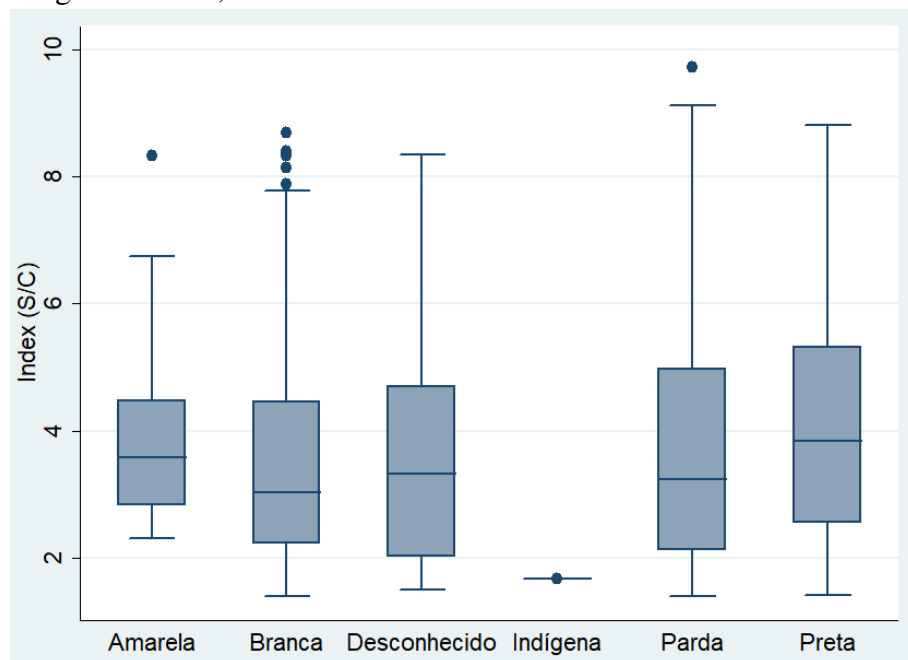
Até o presente momento, não há estudos que corroborem a existência de uma diferença significativa entre a soroprevalência dos grupos masculinos e femininos, o que pode dar indício de que o viés da maior percentagem de doadores ser do sexo masculino pode ter contribuído para este resultado final. Existem diversos estudos que realizaram a soroprevalência da população, estratificada por sexo, cujos resultados não demonstram diferenças estatísticas entre os grupos masculino e feminino (POLLÁN et al., 2020; HAVERS et al., 2020). Os achados de POLLÁN et al. (2020), por exemplo, apontam que, com um número amostral de 61.000 pessoas, na Espanha, os valores de soroprevalência não demonstraram diferenças significativas entre os grupos masculino e feminino.

De todo modo, é importante salientar que o sexo masculino se apresenta mais vulnerável ao novo Coronavírus que o feminino. Segundo a OMS, 63% das mortes por COVID-19, na Europa, foram em homens (PECKHAM et al., 2020). Os dados compilados pelo Ministé-

rio da Saúde também sugerem maior susceptibilidade masculina, a partir da qual 54,4% dos hospitalizados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) têm sido pacientes do sexo masculino (PECKHAM et al., 2020). Contudo, não se sabe se seria uma questão comportamental ou orgânica. Segundo JIN et al. 2020, os homens correm 2 vezes maior risco de morte por COVID-19 que o sexo feminino (JIN et al., 2020). Esses estudos corroboram com nossos dados, contudo ainda não literatura suficiente de material científico comprovando nexos causal ou associação entre os níveis (valor index) de anticorpos específicos anti-SARS-CoV2 e maior risco de mortalidade.

A regressão da mediana feita entre as raças autodeclaradas e os valores dos Índices S/C, apontam para uma maior taxa de anticorpos IgG no grupo dos pretos e dos pardos (Figura 9), o que concorda com os percentuais de alto e baixo positivos observados na tabela 9.

Figura 9 – Gráfico relacionando a mediana de cada grupo com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$



Fonte: Elaborado pelo autor

De acordo com MOREIRA, 2021 a maioria da população de cor parda foi a que apresentou maior associação com a presença de vários sintomas associados à infecção por SARS-CoV-2, sendo também a classe que mais procurou por serviços de saúde, porém com diferentes perfis de uso. Esses dados também estão de acordo com os apresentados no IntegraSUS, que apontam a população parda como a maior em taxa de positivos (82,46%), quando analisados

Tabela 9 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por raça autodeclarada e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.

Raça declarada	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
Preta	247	2,49	7,29	11,74	11,74	69,23
Parda	7.247	73,19	5,56	12,29	9,80	72,35
Branca	2.050	20,70	3,02	9,95	8,39	78,63
Amarela	87	0,88	2,30	11,49	1,15	85,06
Indígena	3	0,03	0,00	33,33	0,00	66,67
Desconhecido	268	2,71	5,22	14,55	4,85	75,37
Total	9.902	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

entre março e dezembro de 2020, mas mesmo assim não demonstra uma clara associação com maior susceptibilidade por parte desses grupos.

A partir das análises realizadas, a população preta foi a que obteve a maior taxa de positivos, o que é discordante com os dados do IntegraSUS, tendo em vista que ele apresenta uma maior porcentagem de casos confirmados da população de cor branca (20,26%), o que pode talvez sugerir ter havido algum viés de seleção amostral por parte dos estudos anteriores. De todo modo, segundo GRAGNANI, 2020, constatou-se que quase 55% de pretos e pardos que tiveram COVID-19 vieram a óbito, apontando uma maior taxa de letalidade, no Brasil, de pessoas desses grupos, enquanto que a letalidade entre indivíduos da raça brancas foi menor (38%). Esta porcentagem foi maior em pessoas pretas e pardas do que em pessoas brancas em todas as faixas etárias e também comparando-se os estratos de níveis de escolaridade.

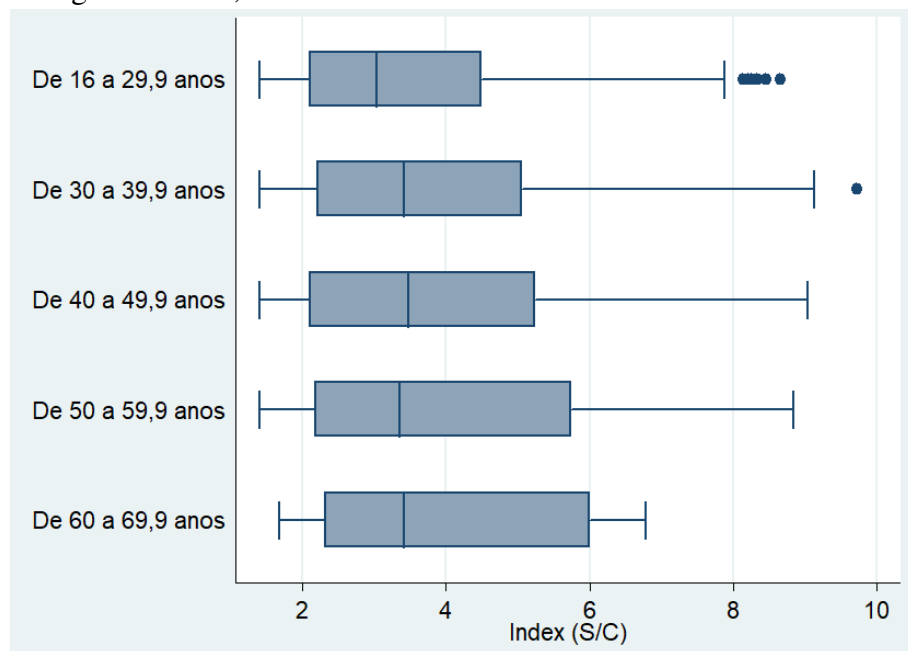
A alta taxa de mortalidade entre idosos por COVID-19, quando comparada com os jovens adultos, pode estar relacionada com o fato de pertencerem a um grupo de elevado risco, o que os coloca em uma posição de maior susceptibilidade à letalidade do vírus. Esse fator atrelado à baixa cobertura de idosos, por parte de nosso estudo, tendo em vista a idade limite permitir que apenas pessoas de até 69 anos possam doar sangue, contribuem para uma menor representatividade de nosso achados e uma avaliação mais detalhada nesse sentido. Dessa forma, e em função do explicado anteriormente, como se trata de um grupo mais selecionado dentro do nosso desenho amostral de doadores e que, geralmente, acabam por adotar maiores cuidados, bem como redução de exposição e mobilidade em relação a contatos suspeitos e a possíveis áreas de maior risco de transmissão do vírus, isso pode justificar a maior taxa de negativos (90%)

Tabela 10 – Frequência e percentual dos doadores divididos por grupos etários e o percentual dos grupos etários por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.

Faixa Etária	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
De 16 a 29,9 anos	4.592	46,37	3,99	12,63	9,65	73,74
De 30 a 39,9 anos	2.814	28,42	5,54	10,87	9,49	74,09
De 40 a 49,9 anos	1.630	16,46	6,38	12,21	9,75	71,66
De 50 a 59,9 anos	756	7,63	7,01	10,85	7,28	74,87
De 60 a 69,9 anos	110	1,11	2,73	6,36	0,91	90,00
Total	9.902	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 10 – Gráfico relacionando a mediana das faixas etárias com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$



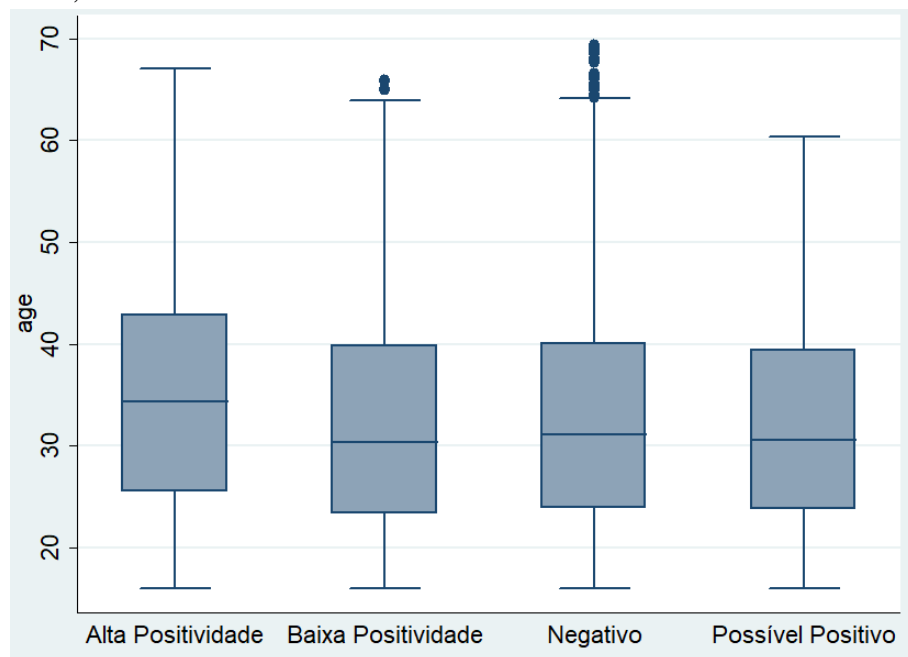
Fonte: Elaborado pelo autor

encontrada em nosso estudo, indicando que esse perfil de doador é geralmente constituído de pessoas mais cuidadosas com menor nível de exposição ao vírus (LIU et al., 2020). De acordo com dados do IntegraSUS, a maior taxa de pessoas infectadas em Fortaleza consistiu de pessoas de 30 a 39 anos (32,05%), o que não concorda com os dados sorológicos obtidos neste estudo, tendo em vista que o grupo etário de 40 a 49,9 anos apresentou o maior número e proporção de resultados sabidamente positivos, seguido do grupo de 16 a 29,9 anos. Isso também está de acordo com os resultados da mediana dos índices de anticorpos IgG Anti-SARS-CoV-2, que

evidenciam uma diferença significativa entre os níveis de anticorpos IgG para as faixas etárias investigadas (Figura 10).

Ademais, ao se traçar a mediana de cada resultado (Negativo, Possível Positivo, Baixo Positivo e Alto Positivo) com a idade de todos os doadores, temos uma mediana que se encontra no grupo de 30 a 39,9 anos, indicando que este grupo apresenta uma certa homogeneidade e representatividade quando se considera cada resultado. Ainda nesta análise, é possível observar, graficamente, que vários indivíduos idosos ultrapassaram o valor máximo do intervalo interquartil (outliers) do grupo com resultado negativo. Isso se explica porque, como os grupos dos doadores abaixo de 60 anos têm um maior número de resultados negativos, a grande parte de doadores que se enquadraram neste resultado apresentou idade inferior a 60 anos (Figura 11).

Figura 11 – Gráfico relacionando a mediana das interpretações dos resultados com os valores das idades de todos os doadores. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$



Fonte: Elaborado pelo autor

Nesse contexto, é válido ressaltar que o maior número de doadores que apresentam índices de anticorpos sabidamente positivos está no grupo de adultos até 59,9 anos, o que pode estar relacionado à maior taxa e à maior frequência de exposição ao vírus por parte desses indivíduos, em razão também de serem o segmento mais ativo e produtivo da força de trabalho, e, por conseguinte, estarem associados a uma maior taxa de transmissibilidade do vírus. De acordo com Laxminarayan et al. 2020, que realizou um estudo no sudoeste da Índia, a maior taxa de

mortalidade compreende pessoas entre 50 e 64 anos, sendo que a incidência a partir deste grupo não muda para grupos de idades mais elevadas, provavelmente por questões socioeconômicas ou pelos efeitos das medidas de distanciamento social. Enquanto isso, o risco de transmissão se torna maior entre crianças e jovens adultos (LAXMINARAYAN et al., 2020). Do mesmo modo, Monod et al., 2021 destaca que indivíduos entre 20 e 49 anos, nos Estados Unidos, apresentam o maior número de reprodutibilidade (taxa de transmissão), estando bem acima de 1, o que os torna os principais responsáveis pela maior taxa de transmissão viral na população americana.

Tabela 11 – Frequência e percentual dos doadores divididos por grupos etários e o percentual dos grupos etários por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.

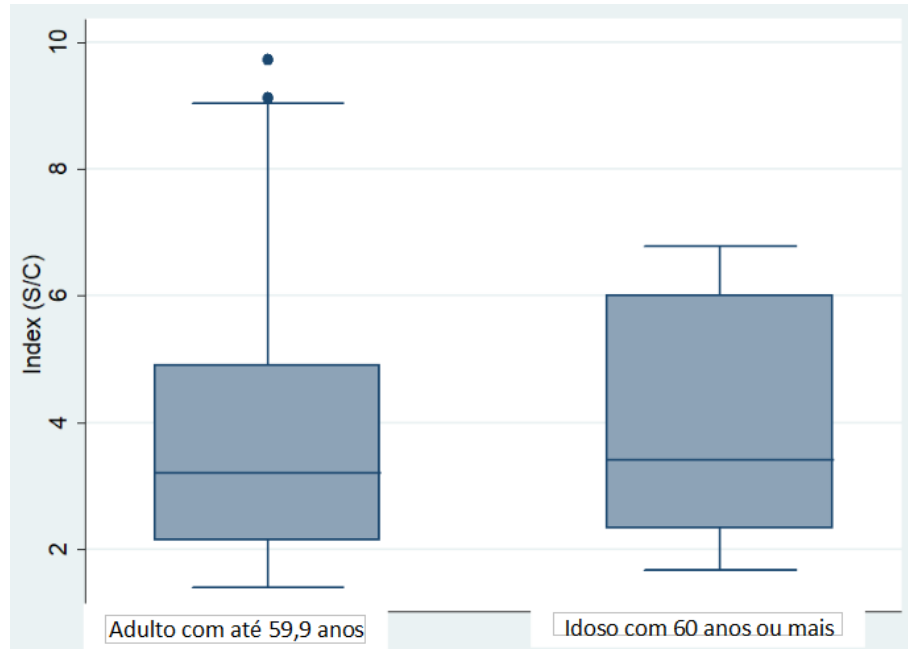
Idade avançada	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
Adulto (< 60 anos)	9.792	98,89	5,07	11,92	9,44	73,58
Idoso (\geq 60 anos)	110	1,11	2,73	6,36	0,91	90,00
Total	9.902	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados acima estão de acordo com o discutido anteriormente. Ao considerar-se a população mais produtiva aquela até 59,9 anos, pode-se inferir que a maior taxa de indivíduos com resultados sabidamente positivos foi justamente aquelas que compreendem o grupo da população abaixo de 60 anos, que é o que se observa nos dados analisados. Como já discutido, a menor taxa de soroprevalência pode ser justificada pelo fato dos idosos geralmente cumprirem melhor as medidas de distanciamento social, permanecendo em casa, e secundariamente pela menor eficiência em produzir uma resposta imune humoral mais robusta. Por outro lado, a população abaixo de 60 anos, é muito mais ativa, com grande mobilidade e maior taxa de exposição a ambientes mais populosos e fechados, ou seja, de maior risco, e em geral apresentam menor aderência a medidas de bloqueio e de distanciamento social (HECK et al., 2020).

Os doadores com ensino fundamental e ensino médio apresentaram as maiores taxas de infecção por COVID-19 (Tabela 12), o que evidencia, dessa forma, diferenças significativas entre os índices de IgG anti-SARS-CoV-2 entre os doadores dos diferentes níveis educacionais ($P < 0,0001$) (Figura 13) e provavelmente indicam haver um maior risco de contrair a doença, não somente associado ao nível de escolaridade, mas também à renda familiar, ocupação e tipo de profissão, meio de transporte para o trabalho, condições de moradia para realização de isolamento, os quais coletivamente podem ter contribuído significativamente, mas que seriam

Figura 12 – Gráfico relacionando a mediana dos grupos etários com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para análise de significância estatística entre duas variáveis categóricas. $P = 0,0048$



Fonte: Elaborado pelo autor

objetos de estudos específicos.

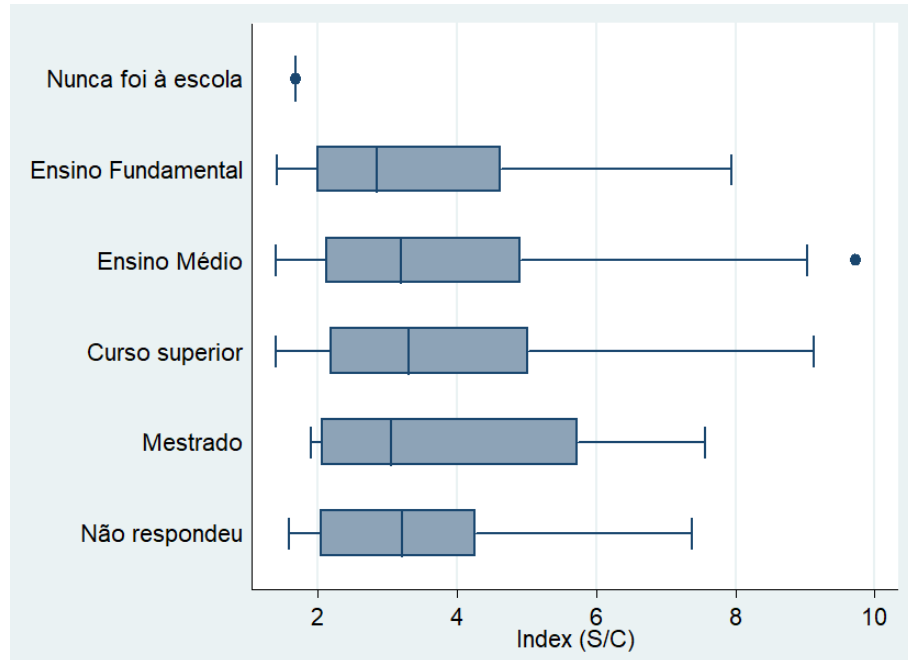
Tabela 12 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por nível de escolaridade e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N).

Escolaridade	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
Nunca foi à escola	11	0,11	0,00	9,09	0,00	90,91
Ensino fundamental	595	6,01	5,71	16,81	12,61	64,87
Ensino médio	4.081	41,21	6,15	14,80	10,93	68,12
Curso superior	5.047	50,97	4,14	8,96	7,93	78,98
Mestrado	32	0,32	3,13	9,38	9,38	78,13
Doutorado	9	0,09	0,00	0,00	0,00	100,00
Não respondeu	127	1,28	3,15	11,02	0,79	85,04
Total	9.902	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

Apesar desses fatores impactarem no nível de soroprevalência de uma população, o grau instrucional, per si, também pode ter contribuído de forma significativa para os resultados. Segundo LIMA et al. 2020, o perfil de pessoas com ensino fundamental no Ceará contou com

Figura 13 – Gráfico relacionando a mediana de cada grupo de nível de escolaridade com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$



Fonte: Elaborado pelo autor

uma maior descrença de contaminação pelo novo coronavírus, diferente daqueles com ensino superior. Além disso, o primeiro perfil foi o que menos fez quarentena voluntária e é o que mais recebe informações por redes sociais. Isso pode auxiliar na compreensão de aspectos socio-econômicos e demográficos que contribuíram com a expansão da pandemia, pois no estudo acima, mesmo havendo uma maior percentagem de doadores com ensino superior, a soroprevalência e taxas de positividade deste grupo foi significativamente menor que de outros segmentos com menor escolaridade.

Apesar dos doadores de sangue constituírem um segmento representativa de nossa sociedade, e serem utilizados para inferência de dados da população em geral, ressalta-se, porém, que existem diversos limitantes, tendo em vista que a faixa etária para doação de sangue no Brasil (16 aos 69 anos) e a distribuição por sexo dos doadores diferirem de forma significativa da população de base. Por exemplo, no censo de 2010 do IBGE, a porcentagem de mulheres em Fortaleza consistia em 53,19% do total, enquanto o de homens era de 46,81%, enquanto que historicamente a população de doadores de sangue sempre foi predominantemente masculina. Por outro lado, a proporção da população parda autodeclarada foi semelhante ao observado a partir dos dados da população de base (DAVIES et al., 2020).

5.2 Soroprevalência a partir de uma distribuição espacial dos doadores

Podemos observar, ao conduzir a análise dos subdistritos selecionados, que houve uma maior percentagem de doadores do subdistrito da Parangaba (13,41%), seguido do subdistrito Conjunto Ceará (13,01%), sendo que é possível observar uma homogeneidade de doadores entre as regiões selecionadas (Tabela 13). Para um total de 2.099 registros, não foram disponibilizadas informações para mapeamento do subdistrito de residência.

Tabela 13 – Frequência e percentual dos doadores estratificados por subdistritos e o percentual de cada grupo por resultado, representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.

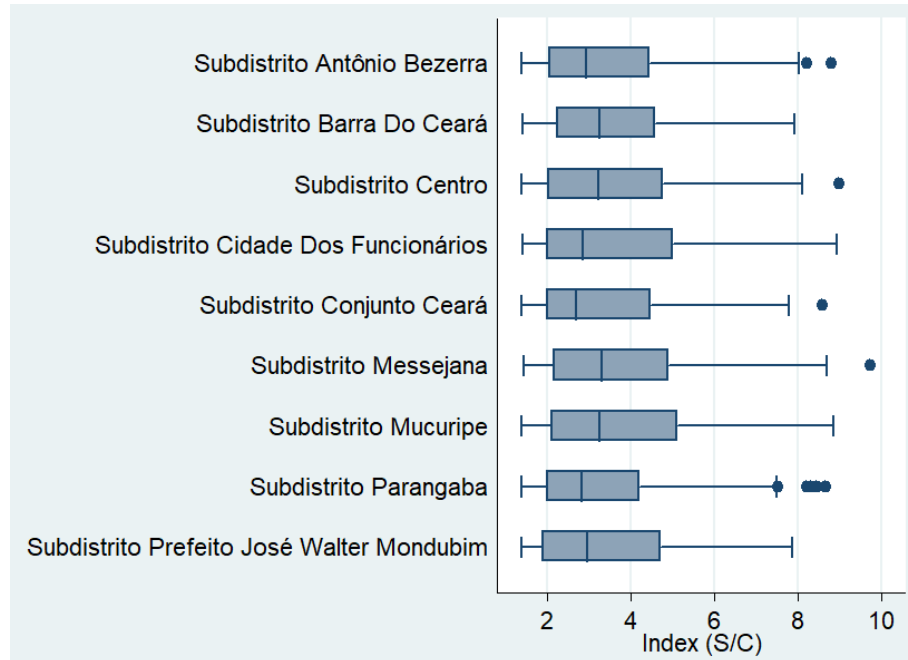
Subdistrito	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
Antônio Bezerra	758	9,71	2,77	17,41	14,51	65,30
Barra do Ceará	939	12,03	3,19	18,21	13,42	65,18
Centro	898	11,51	1,34	8,02	6,68	83,96
Cidade dos Funcionários	499	6,39	3,01	11,02	7,41	78,56
Conjunto Ceará	1.015	13,01	1,77	17,83	13,79	66,60
Messejana	889	11,39	2,92	15,41	10,35	71,32
Mucuripe	785	10,06	2,80	10,06	7,39	79,75
Parangaba	1.046	13,41	2,10	13,29	14,69	70,99
Prefeito José Walter	974	12,48	2,26	14,07	10,99	72,69
Total	7.803	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

Quando se analisa espacialmente e considera apenas os resultados sabidamente positivos, é possível observar-se uma distribuição estatisticamente significativa da soroprevalência entre os subdistritos analisados ($P < 0,0001$) (Figura 14), ao mesmo tempo sendo possível constatar uma boa cobertura geográfica da cidade de Fortaleza, que adotou estratégia temporal georreferenciada de cotas divididas para cada subregião selecionada da cidade. O que se observa na tabela abaixo e se corrobora no gráfico (Figura 13) é uma assimetria negativa dos resultados, a partir do qual alguns subdistritos como Antônio Bezerra, Barra do Ceará e Conjunto Ceará e Messejana apresentam uma maior concentração de doadores soroprevalentes (AP e BP), cujas proporções correlacionam com as porcentagem de prováveis positivos. Uma maior taxa do grupo de soroprevalência negativa estava associada em geral subdistritos considerados de melhor infraestrutura urbana e sanitária.

O valor elevado de soropositividade do subdistrito da Barra do Ceará. está de acordo

Figura 14 – Gráfico relacionando a mediana dos subdistritos escolaridade com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$



Fonte: Elaborado pelo autor

com os dados obtidos pelos boletins epidemiológicos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará no que tange à letalidade, apresentam a Barra do Ceará como o bairro com a maior taxa de óbitos pela COVID-19. A alta taxa de baixos positivos e possíveis positivos no subdistrito Antônio Bezerra pode indicar uma possível subnotificação no local, inclusive de assintomáticos, tendo em vista que este subdistrito apresentou na somatória dos grupos AP/BP/PP a maior taxa de soroprevalência junto com subdistrito da Barra do Ceará dentre todos os subdistritos investigados.

5.3 Soroprevalência segundo dados clínico-laboratoriais (Grupo AB0/Rh)

Para os dados de grupo sanguíneo ABO e Rh, observamos a maior parte dos doadores do grupo O com Rh positivo (44,79%) (Tabela 14). O achado vai de encontro ao relatado por CORVELO; AGUIAR; SAGICA, 2002 onde foi demonstrado uma predominância no grupo O (46,1%) no município de São Paulo (CORVELO; AGUIAR; SAGICA, 2002). Os dados apresentados até agora mostram semelhança e consistência com os encontrados por CONCEIÇÃO et al. 2020, os quais analisaram o perfil dos doadores sanguíneos durante o período da pandemia por SARS-CoV2 (CONCEIÇÃO et al., 2020). O perfil mais prevalente foi o de indivíduos do sexo masculino (58,7%), com idade acima dos 30 anos (81,3%) e portadores do tipo sanguíneo

O + (37,3%). Os dados reforçam os nossos achados. Realizamos comparações entre os grupos sanguíneos e os valores de sorologia IgG positiva para o Anti-SARS-CoV-2, a partir dos quais pôde-se observar uma diferença significativa ($P=0,0029$). O grupo O + teve na linha do seu segundo quartil uma proximidade com o primeiro, indicando uma assimetria negativa dos dados (Figura 15). Isso significa que a maioria dos índices daqueles sabidamente positivos, deste grupo, apresentou-se no grupo dos baixos positivos. Apesar das análises quantitativas não demonstrarem tendência de associação, ao analisarmos os grupos AP e BP é possível notar-se uma proporção significativamente maior de doadores dos grupos A e B soropositivos, indicando uma maior porcentagem de conversão desses grupos ($p = 0,0029$). Da mesma, observou-se uma maior proporção de soroconversão de doadores Rh+ versus Rh-, mas cujas análises não apresentaram significância estatística com os valores Index (S/C).

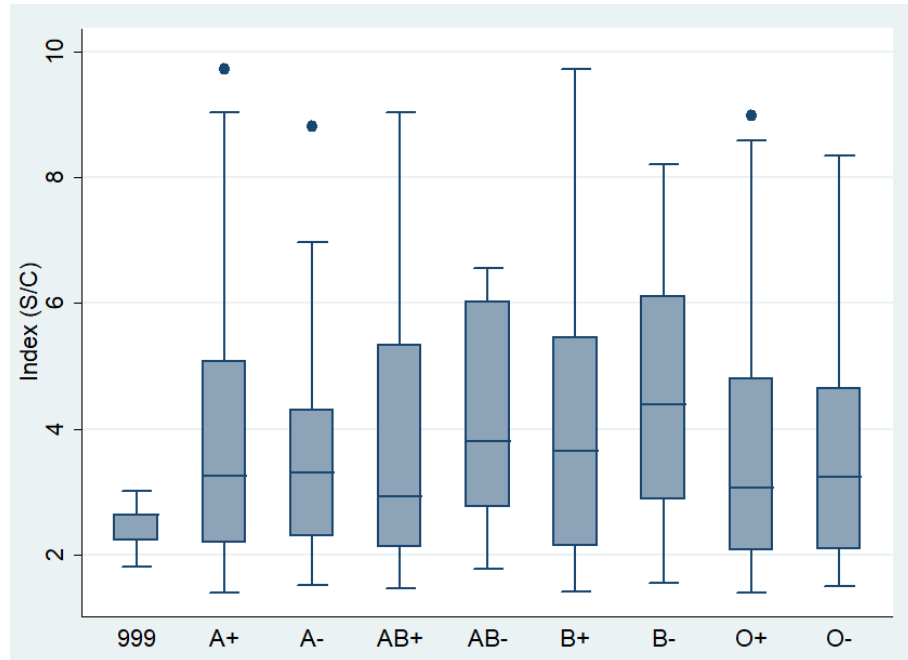
Tabela 14 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por grupo sanguíneo e Rh, e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N) para cada grupo.

Tipo Sanguíneo	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)
A +	3.134	31,65	5,90	12,89	9,51	71,70
A -	349	3,52	3,72	13,18	6,59	76,50
B +	851	8,59	6,46	13,98	8,93	70,62
B -	97	0,98	6,19	7,22	9,28	77,32
AB +	237	2,39	4,64	10,97	9,28	75,11
AB -	45	0,45	6,67	6,67	11,11	75,56
O +	4.435	44,79	4,62	11,52	9,29	74,57
O -	652	6,58	3,22	8,13	9,82	78,83
Desconhecido	102	1,03	0,00	4,90	15,69	79,41
Total	9.902	100				

Fonte: Elaborado pelo autor

Alguns estudos têm demonstrado uma relação entre o grupo sanguíneo AB0 e maior susceptibilidade à COVID-19 (LU et al., 2020; JING et al., 2020; MATSUYAMA et al., 2020). LU et al. 2020 demonstrou uma associação entre o grupo sanguíneo A com aumento no risco de pneumonia por SARS-CoV-2 e o grupo 0 mostrando um risco reduzido. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo em Nova York realizado com 1.559 pacientes hospitalares (LU et al., 2020). Outros estudos mostram que indivíduos que apresentam Anti-A em soro (grupos B e O) são significativamente menos representados no grupo COVID-19 do que aqueles sem

Figura 15 – Gráfico relacionando a mediana de cada grupo sanguíneo/Rh com os índices de anticorpos de IgG anti-SARS-CoV-2 sabidamente positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P=0,0029$



Fonte: Elaborado pelo autor

anti-A (MATSUYAMA et al., 2020). Nosso estudo não apresentou uma associação entre o tipo sanguíneo e infecções por COVID-19. Como estamos tratando de doadores sanguíneos, acredita-se que por serem indivíduos saudáveis e a maioria não ter apresentado a doença na forma mais grave, isto pode contribuir para um possível viés de seleção e limitando o escopo de nossas análises e conclusões.

5.4 Taxa de ataque e prevalência sorológica mensais

Quando analisamos os valores dos índices da sorologia IgG Anti-SARS-Cov-2, observamos que os níveis mais elevados foram obtidos no mês de junho de 2020 (8,85% de alto positivo e 26,03% de baixo positivo) (Tabela 15). Os dados estão de acordo com o observado na cidade de Fortaleza - CE, onde se acredita que o pico de transmissão da doença tenha ocorrido, segundo dados da Secretaria do Estado do Ceará, entre as semanas (19/04-09/05). Vale ressaltar que a soroconversão para a sorologia IgG Anti-SARS-CoV 2 pode levar até 15 dias para ocorrer (HOFFMAN et al., 2020). As taxas de ataque reforçam os resultados que mostram o pico do SARS-CoV2 sendo entre abril e maio. Utilizando-se os valores de referência do Index (S/C) do fabricante (TA), que é de 1.4, (TA), verifica-se que as taxas de prevalência atingiram um

plateau entre os meses de julho e dezembro (em torno de 16 a 18%). Entretanto, ao analisarmos os mesmos dados utilizando-se valores de corte que incluam o grupo PP, é possível verificar-se este plateau na verdade ocorreu em um período de tempo menor, entre os meses de junho e julho com taxa de soroconversão em torno de 40%, o que também corrobora para o fato de que a taxa de transmissão básica deva ter atingido seu ápice entre os meses de abril e maio.

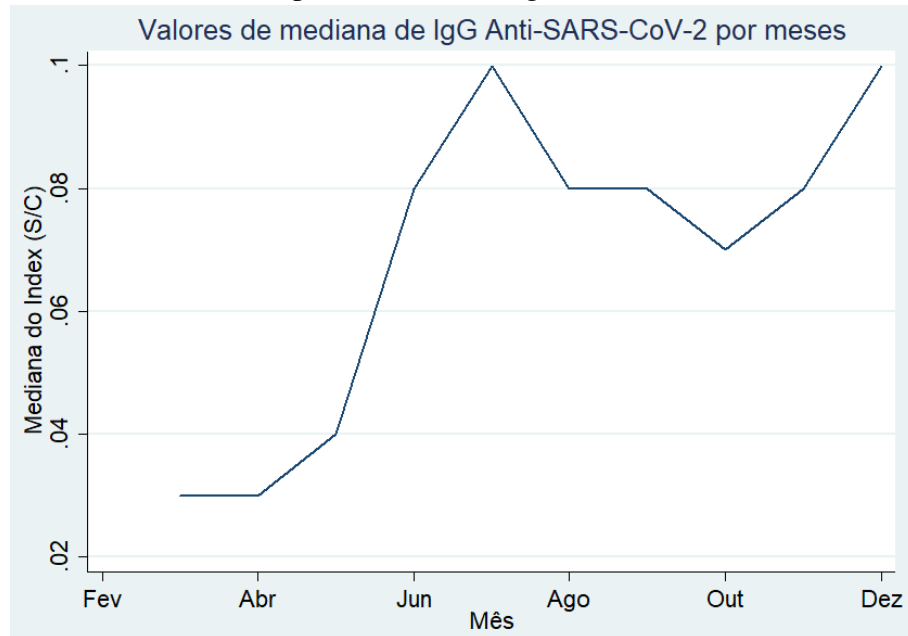
Tabela 15 – Frequência e percentual dos doadores estratificado por mês de doação, e o percentual de cada grupo por resultado, que está representado pelos valores percentuais de alto positivo (A.P), baixo positivo (B.P), possível positivo (P.P) e negativo (N). Taxa de Ataque (T.A) representada pela razão da soma de casos sabidamente positivos (Index (S/C) > 1,4) pela soma do total de doadores até o mês em análise.

Mês de coleta	Freq.	Percent. (%)	A.P. (%)	B.P. (%)	P.P. (%)	N. (%)	T.A (%)
Março	1.000	10,10	0,10	0,50	1,80	97,60	0,6
Abril	1.001	10,11	0,19	0,89	1,99	96,93	0,84
Maio	1.036	10,46	5,60	16,90	4,34	73,16	8,23
Junho	935	10,05	8,85	26,03	5,32	59,80	12,72
Julho	915	9,24	6,23	25,80	8,85	59,12	16,29
Agosto	999	10,09	3,10	22,23	10,21	64,46	17,81
Setembro	996	10,06	1,20	16,36	15,97	66,47	17,77
Outubro	954	9,63	0,41	13,74	15,52	70,33	17,33
Novembro	1.003	10,13	0,69	10,27	13,46	75,58	16,61
Dezembro	1.003	10,13	1,49	9,47	16,35	72,69	16,04
Total	9.902	100					

Fonte: Elaborado pelo autor

Ao analisar os resultados (Tabela 15 e Figura 16), observa-se um pico em junho e uma queda no índice de anticorpos IgG após esse mês. Ademais, os valores do grupo AP (acima de 5.79) ainda podem oferecer evidência do tempo mínimo necessário levado pelo doador para produzir uma resposta humoral elevada, que estimar-se o período mínimo anterior de um mês para o contato inicial com o vírus, levando-se em conta que os pacientes previamente sintomáticos costumam apresentar uma alta taxa de soroconversão para IgG a partir de cerca de 31 a 45 dias após o início dos sintomas, excetuando-se os casos em que ocorra reinfeção (FLODGRN,2020). Segundo os dados da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, que endossam estes resultados, ocorreu a partir de junho uma queda gradual no número de casos notificados de COVID-19 em Fortaleza. Como a população, até meados de março, era considerada imunologicamente virgem, ou naïve, em que nunca houve contato prévio ou exposição ao SARS-CoV2 (LIMA et al., 2020),

Figura 16 – Gráfico relacionando a mediana de todos os índices de anticorpos IgG Anti-SARS-CoV-2 com os meses. No gráfico, é possível observar um primeiro pico até julho de 2020, ocasionado pelo aumento na taxa de ataque. A partir de outubro, observa-se um novo crescimento, ocasionado pelo aumento no número de possíveis positivos. Realização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para análise de significância estatística entre múltiplas variáveis categóricas. $P < 0,0001$. $P = 0,0029$



Fonte: Elaborado pelo autor

podemos desta forma inferir que houve uma taxa de ataque viral crescente ao longo dos meses em 2020.

No entanto, não é isso que se observa após o pico de junho. Entre julho e dezembro de 2020, as taxas de soropositivos AP e BP sofreram uma diminuição sensível, enquanto que a taxa de ataque também começa a decrescer a partir do mês de setembro. Mesmo a TA mantendo-se estável, é possível perceber-se uma clara diminuição na mediana dos Index (S/C) e uma representação crescente do grupo PP, acima de 10% a partir do mês de agosto, os quais apresentam um valor Index (S/C) inferior ao valor de referência de corte de 1.4. Isto pode sugerir também um decremento nos níveis de resposta humoral de anticorpos IgG específicos para SARS-CoV2 ao longo dos meses, conforme se observa na tabela 15 e na Figura 15. Segundo WANG et al. 2020, o nível de anticorpos séricos de neutralização do SARS-CoV-2 (IgG Anti-SARS-CoV-2) nos indivíduos avaliados aumentou até a terceira semana após os sintomas e, depois, reduziu gradualmente em 34,8% ao longo de três meses. Esses relatos respaldam nossos achados, de modo ser possível considerar que a resposta imunológica humoral induzida por infecção natural tende a não ser sustentável ao longo dos meses, e portanto, contradizendo preceitos baseados na exposição coletiva em massa e de imunização coletiva. Ademais, três meses após

atingir-se o pico de soroprevalência, a taxa de certamente soropositivos (AP e BP) apresentava um declínio sensível, ao passo que a proporção de possíveis positivos subia para 15,97% em setembro (Tabela 15), o que hipotetiza-se que deve estar relacionado com a redução da resposta imune humoral de amostras com Index (S/C) anteriormente acima do valor preconizado de corte.

Os resultados deste trabalho podem ainda ser extrapolados de forma a assistir nas compreensões e no monitoramento das respostas humorais com o uso da vacina, e na interação com escape vacinal nos casos em que há infecção natural após a vacinação com acentuado nível de apresentação de antígenos e provável resposta humoral mais exacerbada. Além disso, o entendimento mecanístico das razões de uma resposta humoral menos duradoura pode ser importante nas estratégias de aprimoramento das atuais vacinas e na priorização de grupos que serão prioritariamente imunizados, baseado na geração de conhecimentos sobre os diferentes perfis e tipos de resposta imunológica. De todo modo, alguns estudos têm preconizado a indução otimizada da resposta imune celular de células T como protagonistas nesse processo de imunização (NISHIOKA, 2020; CAÑELLES; JIMÉNEZ, 2020). Com isso, estudos mais focados na atuação e durabilidade da resposta imune celular contra SARS-CoV-2 precisam ser realizados. Por fim, ressalta-se que estudos de coorte com avaliação serial de amostras biológicas para avaliações pareadas de seguimento serão necessários para se poder concluir de forma segura e conclusiva a sustentabilidade e imunocompetência da resposta imune humoral em populações-alvos, como a de doadores, em aspectos da resposta imune que envolvam, tanto o estudo de infecção natural por SARS-CoV2 considerando suas variantes, como para um melhor entendimento da resposta induzida pelas diferentes vacinas, e de sua durabilidade, por meio de monitoramento vacinal.

6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho destaca a relevância da testagem soro-epidemiológica e da utilização racional de amostras de aproveitamento de doadores de sangue, como ferramentas de vigilância e investigação epidemiológica da população, podendo ainda servir como ferramenta para assistir no acompanhamento e subsidiar evidências sobre a resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 de outras coortes populacionais. O estudo ainda destaca que houve interferência estatística significativa em relação às variáveis sexo, faixa etária, raça autodeclarada, nível educacional, o subdistrito de residência do doador e o grupo sanguíneo AB0 e fator Rh. Parte dos resultados obtidos para essas variáveis estavam dentro das proporções e do perfil demográfico esperados para a população em geral, exceto faixa etária, sexo e nível educacional, os quais são inerentes ao processo de captação dos doadores, conforme discutidos anteriormente.

Por fim, conclui-se que esse estudo poderá auxiliar na compreensão das respostas imunológicas humorais da população, considerando diversos fatores espaciais, clínico-laboratoriais e sociodemográficos, podendo ainda gerar evidências e subsidiar estratégias para o monitoramento vacinal e integração multidisciplinar para avaliações mecanísticas sobre a sustentabilidade da resposta de memória imunológica comparando-se perfis associados à infecção natural àqueles relacionados à aplicação das vacinas.

7 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DA SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). **Prevenção é a principal medida para o combate à Covid-19**. Brasília, 2020. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/coronavirus-covid-19/coronavirus-todas-as-noticias/6085-prevencao-e-a-principal-medida-para-o-combate-a-covid-19>. Acesso em:

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Bases técnicas para decisão do uso emergencial. em caráter experimental de vacinas contra a Covid-19**. 2021. Disponível em: www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final4-1.pdf. Acesso em: 16 de fev. 2021.

ALGAISSI, A. *et al.* Quantification of the middle east respiratory syndrome-coronavirus RNA in tissues by quantitative real-time RT-PCR. In: **MERS Coronavirus**. Humana, New York, NY, p. 99-106, 2020.

ALMEIDA, R. G. D. S. *et al.* Caracterização do atendimento de uma Unidade de Hemoterapia. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1082-1086, 2011.

ANDERSON, E. L. *et al.* Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. **Risk Analysis**, v. 40, n. 5, p. 902-907, 2020.

ARONS, M. M.; HATFIELD, K.M.; REDDY, S.C. *et al.* Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 2081-2090, 2020.

ATALAN, A. Is the lockdown important to prevent the COVID-19 pandemic? Effects on psychology, environment and economy-perspective. **Annals of medicine and surgery**, v. 56, p. 38-42, 2020.

AZZI, L. Saliva is the Key Element for SARS-CoV-2 Mass Screening. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

BANERJEE, A.; KULCSAR, K.; MISRA, V.; FRIEMAN, M.; MOSSMAN, K. Bats and coronaviruses. *Viruses*, v. 45, n. 11, p. 1-15, 2019.

BEIGEL, J. H. *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1813-1826, 2020.

BELATO, D. *et al.* Perfil dos doadores e não doadores de sangue de um município do sul do Brasil. *Revista de Enfermagem da UFSM*, v. 1, n. 2, p. 164-173, 2011.

BHAGAT, S. *et al.* Novel corona virus (COVID-19) pandemic: current status and possible strategies for detection and treatment of the disease. *Expert review of anti-infective therapy*, 2021.

BOULOS, M.N.K; GERAGHTY, E.M. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *International Journal of Health Geographics*, v. 19, n. 8, 2020.

BOURGONJE, A.R.; ABDULLE, A.E.; TIMENS. W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Pathology*, v. 251, n.3, p. 228-248, 2020.

BRAGA, J. U. *et al.* Propensity for COVID-19 severe epidemic among the populations of the neighborhoods of Fortaleza, Brazil, in 2020. *BMC public health*, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

BRASIL. *Boletim Epidemiológico 8 - COE Coronavírus*. Ministério da Saúde, Brasília, 2020.

Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/09/be-covid-08-final-2.pdf>>. Acesso em:

BRASIL. **COVID-19 - Painel Coronavírus**. Ministério da Saúde, Brasília, 2020. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 13 de abr. 2020.

BUONANNO, G.; MORAWSKA, L.; STABILE, L. Quantitative assessment of the risk of airborne transmission of SARS-CoV-2 infection: prospective and retrospective applications. **Environment International**, v. 145, p. 1-10, 2020.

CAI, J. *et al.* Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 6, p. 1343-1345, 2020.

CAMPANA, A.O.; PADOVANI, C.R.; IARIA, C.T.; FREITAS, C.B.D.; DE PAIVA, S.A.R.; HOSSNE, W.S. **Investigação científica na área médica**. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2001.

CAÑELLES, M.; JIMÉNEZ, M.M. Células T al rescate: mucho más que anticuerpos en la inmunidad contra COVID-19. **The Conversation**, 5 de agosto de 2020. Disponível em: <<https://theconversation.com/celulas-t-al-rescate-mucho-mas-que-anticuerpos-en-la-inmunidad-contra-covid-19-143774>>. Acesso em:

CAO, Y. *et al.* Augmentation of vaccine-induced humoral and cellular immunity by a physical radiofrequency adjuvant. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2018.

CASCELLA, M. *et al.* Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). **Statpearls**, 2021.

CASTRANOVA, V.; RABOVSKY, J.; TUCKER, J.H.; MILES, P.R. The alveolar type II epithelial cell: A multifunctional pneumocyte. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 93, n.3, p. 472-483, 1988.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Coronavirus (COVID-19). (2020). Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>>. Acesso em: 10 de mar. 2020.

CHAN, J.F.; KOK, K.H.; ZHU, Z.; CHU, H.; TO, K.K.; YUAN, S.; YUEN, K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infectology*, v. 9, p. 221-236, 2020.

CHENG, V.C.C.; WONG, S.C.; CHUANG, V.W.M. *et al.* The role of community-wide wearing of face mask for control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic due to SARS-CoV-2. *Journal of Infection*, v. 81, p. 107–114, 2020.

CHENG. P.K.; WONG, D.A.; TONG, L.K. *et al.* Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, v. 363, p. 1699 -1700, 2004.

CLOUTIER, L. *et al.* Asymptomatic carriers of COVID-19 in a confined adult community population in Quebec: A cross-sectional study. *American journal of infection control*, v. 49, n. 1, p. 120-122, 2020.

CONCEIÇÃO, L. C.; CAVALCANTI-DA, M.; ALEXANDRE, J. D. O. *et al.* PLASMA CONVALESCENTE: PERFIL DE DOADORES DURANTE O PERÍODO DE PANDEMIA DA COVID-19. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, p. 549, 2020.

CORVELO, T. C. O.; AGUIAR, D. C. F.; SAGICA, F. E. S. The expression of ABH and Lewis antigens in Brazilian semi-isolated Black communities. *Genetics and molecular biology*, v. 25, n. 3, p. 259-263, 2002.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

DA SILVA, J. A. T. Convalescent plasma: A possible treatment of COVID-19 in India. **Medical journal, Armed Forces India**, v. 76, n. 2, p. 236-237, 2020.

DAVIES, N. G. *et al.* Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. **Nature medicine**, v. 26, n. 8, p. 1205-1211, 2020.

DENG, S. Q.; PENG, H. J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. **J. Clinical Medicine**, n. 9, v. 575, 2020.

HAN, Q.; LIN, Q.; JIN, S.; YOU, L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. **Journal Infectology.**, v. 80, p. 373–377, 2020.

DIAS, V. M. C. H. *et al.* Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 2, 2020.

DIWAN, S. S. *et al.* Understanding transmission dynamics of COVID-19-type infections by direct numerical simulations of cough/sneeze flows. **Transactions of the Indian National Academy of Engineering**, v. 5, p. 255-261, 2020.

DONOGHUE, M. *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation research**, v. 87, n. 5, p. 1-9, 2000.

ELFIKY, A.A. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: An in silico perspective. **Journal of biomolecular structure and dynamics**, p. 1-9, 2020.

FAN, Q.; PAN, Y.; WU, Q. *et al.* Anal swab findings in an infant with COVID-19. **Pediatric Investigation**, v. 4, n. 1, p. 48–50, 2020.

FEHR, A.R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. **Methods Molecular Biology**, v. 1282, p. 1-23, 2015.

FLODGREN, G. M. Immunity after SARS-CoV-2 infection, 1st update—a rapid review. **Norwegian Institute of Public Health**, 2020.

FREITAS, A. R. R.; NAPIMOGA, M; DONALISIO, M. R. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

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. 382, n. 22, p. 2158-2160, 2020.

GAUTRET, P *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, 2020.

GIOVANELLA, L. *et al.* A contribuição da atenção primária à saúde na rede SUS de enfrentamento à Covid-19. 2020.

GOVERNO DE SANTA CATARINA. **Manual de Orientações da COVID-19 (vírus SARS-CoV-2)**. Florianópolis, 2020.

GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ. **Boletim epidemiológico novo coronavírus (COVID-19)**. 2020. Disponível em: <<https://indicadores.integrasus.saude.ce.gov.br/indicadores/indicadores-coronavirus/coronavirus-ceara>>. Acesso em: 22 de mar. 2021.

GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ. **Coronavírus – Painéis de Dados**. Disponível em: <<https://coronavirus.ceara.gov.br/servicos/paineis/>>. Acesso em: 28 de fev. 2021.

GRAGNANI, J. Por que o coronavírus mata mais as pessoas negras e pobres no Brasil e no mundo?. **BBC Brasil**, 12 jul. 2020. Disponível em: <http://www.bbc.com/portuguese/brasil-53338421>. Acesso em: 28 fev. 2021.

HADDAD, N. **Metodologia de estudos em ciências da saúde**. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2004

HALL, O.J.; KLEIN, S.L. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. **Mucosal Immunology**, v. 10, p. 1097–1107, 2017.

HAVERS, F. P. *et al.* Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 12, p. 1576-1586, 2020.

HECK, T. G. *et al.* Insufficient social distancing may contribute to COVID-19 outbreak: The case of Ijuí city in Brazil. **Plos one**, v. 16, n. 2, 2021.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F.X.; FILHO, R.S.O.; FERREIRA, L.M. Desenhos de Pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.20, n.2, 2005.

HOFFMAN, T. *et al.* Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. **Infection Ecology and Epidemiology**, v. 10, n. 1, 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.

HORBY, P.; LIM, W.S.; EMBERSON, J.R. *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 – preliminary report. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2020.

HU, E. COVID-19 Testing: Challenges, Limitations and Suggestions for Improvement. **Preprints**, 2020.

HUANG, M. *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. **National Science**

Review, v. 7, n. 9, p. 1428-1436, 2020.

HUANG, R.; ZHAO, H.; WANG, J.; YAN, X.; SHAO, H.; WU, C. A family cluster of COVID-19 involving an asymptomatic case with persistently positive SARS-CoV-2 in anal swabs. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v.38, p. 1-3, 2020.

HUI, D. S. *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Intl. **Journal Infectology Disease**, v. 91, p. 264–266, 2020.

HUPPERT, L.A.; MATTHAY, M.A.; WARE, L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 1, p. 31–39, 2019.

IBARRONDO, F. J. *et al.* Rapid decay of anti–SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 11, p. 1085-1087, 2020.

IMAI, Y.; KUBA, K.; NEELY, G.G. *et al.* Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. **Cell**, v. 133, p. 235–249, 2008.

JIANG, X.; RAYNER, S.; LUO, M.H. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? **Journal of Medicine Virology**, v. 92, p. 476-478, 2020.

JIN, J. M.; BAI, P.; HE, W. *et al.* Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. **Frontiers in public health**, v. 8, 2020.

JING, Q. L.; LIU, M. J.; ZHANG, Z. B. *et al.* Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 10, p. 1141-1150, 2020.

JRIBI, S. *et al.* COVID-19 virus outbreak lockdown: What impacts on household food wastage?. **Environment, development and sustainability**, p. 1-17, 2020.

KARIA, R. *et al.* COVID-19 and its Modes of Transmission. **SN comprehensive clinical medicine**, p. 1-4, 2020.

KAUL, D. An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus—Molecular biology, epidemiology and clinical implications. **Current Medicine Research and Practice**, v. 10, n. 2, p. 54-64, 2020.

KAUR, S. P.; VANDANA, G. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. **Virus research**, v. 288, p. 1-12, 2020.

KHAN, S.; PENG, L.; SIDDIQUE, R. *et al.* Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v. 41, p.748–750, 2020.

KULKARNI, H. *et al.* Evidence of respiratory syncytial virus spread by aerosol. Time to revisit infection control strategies?. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 194, n. 3, p. 308-316, 2016.

LAI, A.; BERGNA, A.; ACCIARRI, C; GALLI, M.; ZEHENDER, G. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2. **Journal of Medicine Virology**, v. 92, p. 675-679, 2020.

LAI, C.C.; SHIH, T.P.; KO, W.C.; TANG, H.J.; HSUEH, P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 1-9, 2020.

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**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LE, T. T. *et al.* The COVID-19 vaccine development landscape. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 5, p. 305-306, 2020.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.

LI, G.; FAN, Y.H.; LAI, Y. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.

LI, H.; LIU, S.M.; YU, X.H. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 1-8, 2020.

LI, Y. *et al.* Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. **MedRxiv**, 2020.

LI, Y.; ZHAO, R., ZHENG, S. *et al.* Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n.6, p. 1335-1336, 2020.

LIJIA, S. *et al.* Serological chemiluminescence immunoassay for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 34, n. 10, p. 1 -6, 2020.

LIMA, Danilo Lopes Ferreira *et al.* COVID-19 no estado do Ceará, Brasil: comportamentos e crenças na chegada da pandemia. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 25, p. 1575-1586, 2020.

LIMA, F. L. O. *et al.* Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, 2020.

LIMA, F. S. **Etiologia das lesões hepáticas em pacientes com COVID-19: Uma revisão da literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de

Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2020.

LIN, D. *et al.* Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. **European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases**, v. 39, n. 12, p. 2271-2277, 2020.

LINDSLEY, W. G. *et al.* Viable influenza A virus in airborne particles from human coughs. **Journal of occupational and environmental hygiene**, v. 12, n. 2, p. 107-113, 2015.

LIU, K. *et al.* Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. e14-e18, 2020.

LIU, Y. *et al.* Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. **Nature**, v. 582, n. 7813, p. 557-560, 2020.

LIU, Z. *et al.* Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. **Journal Medicine Virology**, v. 92, p. 595-601, 2020.

LORGELLY, P. K.; ADLER, A. Impact of a Global Pandemic on Health Technology Assessment. **Applied Health Economics and Health Policy**, p. 1-5, 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

MALIK, Y.A.; Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. **Malays Journal Pathology**, v. 42, n.1, p. 3-11, 2020.

MASON, R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. **European Respiratory Journal**, v. 55, p. 1-3, 2020.

MATSUYAMA, S. *et al.* The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. **BioRxiv**, 2020.

MILLER, S. L. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event. **Indoor air**, v. 31, n. 2, p. 314-323, 2021.

MILOVANOVIC, L. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19): a protocol for a living systematic review. **BMJ open**, v. 11, n. 1, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo Coronavírus 2019: vigilância integrada de Síndromes Respiratórias Agudas: COVID-19**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf>

Acesso em:

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil**. Brasília, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Sobre a doença: O que é a COVID-19**. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#como-se-proteger>>.

Acesso em:

MONOD, M. *et al.* Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. **Science**, v. 371, n. 6536, 2021.

MORAES-SOUZA, H. *et al.* Perfil sorológico para doença de Chagas dos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 110-114, 2006.

MORAWSKA, L. *et al.* How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? **Environment international**, v. 142, p. 1-7, 2020.

MORAWSKA, L. J. G. R. *et al.* Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. **Journal of Aerosol Science**, v. 40, n. 3, p. 256-269, 2009.

MOREIRA, R. S. Análises de classes latentes dos sintomas relacionados à COVID-19 no Brasil: resultados da PNAD-COVID19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

MOUSAVIZADEH, L.; SORAYYA, G. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, 2020.

MULLARD, A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. **The Lancet**, v. 395, n. 10239, p. 1751-1752, 2020.

NAQVI, A. A. T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, p. 165-878, 2020.

NISHIOKA, S. A. Imunidade celular e proteção contra a COVID-19. **UNA- SUS**, 12 de ago. 2020. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/251>>
Acesso em:

NOURI-VASKEH, M.; ALIZADEH, L. Fecal transmission in COVID-19: A potential shedding route. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n.10, p. 1731-1732, 2020.

OKBA, N. M.; MULLER, M. A.; LI, W. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 specific antibody responses in coronavirus disease patients. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 7, p. 1478-1488, 2020.

ONG, S.W.X.; TAN, Y.K.; CHIA, P.Y. *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**, v. 323, n. 16, p. 1610-1612, 2020

ORTEGA, M. A. *et al.* An integrative look at SARS-CoV-2 (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 2, p. 415-434, 2020.

PARK, S.E.; Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 63, n. 4, p. 119-124, 2020.

PECKHAM, H.; DE GRUIJTER, N. M.; RAINE, C. *et al.* Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2020.

PETTYGROVE, S. Attack rate. **Encyclopedia Britannica**, 15 de mar. 2016. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/attack-rate>> Acesso em: 2 de mar. 2021.

PEYRONNET, V.; SIBIUDE, J.; DERUELLE, P. *et al.* SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Information and proposal of management care. **Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie**, v. 48, p. 436-443, 2020 (Em francês).

PHAN, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. **Infectology Genetic Evolution**, v. 81, p. 104-260, 2020.

POLLÁN, M. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. **The Lancet**, v. 396, n. 10250, p. 535-544, 2020.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Journal of Allergy and Immunology**, v. 38, p. 1-9, 2020.

RAIZADA, M. K.; FERREIRA, A. J. ACE2: a new target for cardiovascular disease therapeutics. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 50, n. 2, p. 112-119, 2007.

RANA, S. S. Risk of COVID-19 transmission during gastrointestinal endoscopy. **Journal of Digestive Endoscopy**, v. 11, n. 1, p. 27, 2020.

REUTER, C. P. *et al.* Características demográficas e epidemiológicas de doadores aptos e inaptos clinicamente em um banco de sangue regional de Santa Cruz do Sul-RS. **Cinergis**, v. 11, n. 2, 2010.

ROCKX, B.; KUIKEN, T.; HERFST, S.; BESTEBROER, T. *et al.* Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. **Science**, v. 368, p. 1012-1015, 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A.J. *et al.* COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, 2020.

ROTHAN, H.; BYRAREDDY, S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, 2020.

SAFETY, M. Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 2427-2438, 2020.

SALVI, E. S. F.; POMPERMAIER, C.; MASSOLLA, P. USO DE PLASMA CONVALESCENTE NO TRATAMENTO DA COVID-19. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê**, v. 5, 2020.

SCHONS, L. A. *et al.* DOAÇÕES DE SANGUE E A PANDEMIA DE COVID-19: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE HEMOTERAPIA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 356, 2020.

SETTI, L.; PASSARINI, F.; GENNARO, G.D. *et al.* Airborne transmission route of COVID-19: why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 2932, 2020.

SHEN, A. K. *et al.* Ensuring Equitable Access To COVID-19 Vaccines In The US: Current System Challenges And Opportunities: Analysis examines ensuring equitable access to COVID-19 vaccines. **Health Affairs**, v. 40, n. 1, p. 62-69, 2021.

SIMMONS, G. *et al.* Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. **Antiviral research**, v. 100, n. 3, p. 605-614, 2013.

SOUSA, M. R. N. *et al.* Patogênese e perspectivas de tratamento da Covid-19: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, 2020.

STONE, H.; MOA, A.; MACINTYRE, C. R.; CHUGHTAI, A. Using open source data to estimate the global epidemiology of pertussis. **Global Biosecurity**, v. 1, n. 4, p. 1-7, 2020.

TANG, Y. *et al.* Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 1453-1456, 2020.

TSANG, H. F. *et al.* An Update on COVID-19 Pandemic: The Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Treatment Strategies. **Expert review of anti-infective therapy**, 2021.

URA, T.; OKUDA, K.; SHIMADA, M. Developments in viral vector-based vaccines. **Vaccines**, v. 2, n. 3, p. 624-641, 2014.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020.

VAN, D. N.; BUSHMAKER, T.; MORRIS, D. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1-4, 2020

WANG, H.; LIU, Q.; HU, J.; ZHOU, M. *et al.* Nasopharyngeal swabs are more sensitive than oropharyngeal swabs for COVID-19 diagnosis and monitoring the SARS-CoV-2 load. **Frontiers in Medicine**, v. 7, n. 334, p. 1 – 8, 2020.

WANG, K. *et al.* Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell research**, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020.

WANG, N. *et al.* Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 298, 2020.

WANG, W.; TANG, J.; WEI, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 441–447, 2020.

WENDEL, S. *et al.* Screening for SARS-CoV-2 antibodies in convalescent plasma in Brazil: Preliminary lessons from a voluntary convalescent donor program. **Transfusion**, v. 60, n. 12, p. 2938-2951, 2020.

WINTER, A. K.; HEGDE, S. T. O importante papel da sorologia para o controle COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n.7, pág.758-759, 2020.

WÖLFEL, R.; CORMAN, V.M.; GUGGEMOS, W. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, v. 581, p. 465–469, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Clinical management of COVID-19**. 2020. Disponível em:<<https://covid19.who.int/>>. Acesso em:

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 60**. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 68**. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 80**. 2020

WU, A. *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. **Cell host and microbe**, v. 27, n. 3, p. 325–328, 2020.

WU, F. *et al.* Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. **bioRxiv**, 2020.

WU, J. T.; LEUNG, K.; LEUNG, G. M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. **The Lancet** 395, p. 689–697, 2020.

WU, Z. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v.20, 2021.

XIE, X. *et al.* How far droplets can move in indoor environments-revisiting the Wells evaporation-falling curve. **Indoor air**, v. 17, n. 3, p. 211-225, 2007.

XING, Y. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v.53, n. 3, p. 473-480, 2020.

XU, J *et al.* Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 1-17, 2020.

YAN, J. *et al.* Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 5, p. 1081-1086, 2018.

YAN, R. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, 2020.

YANG, Y.; PENG, F.; WANG, R. *et al.* The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. **Journal of Autoimmunity**, v. 111, p. 102-434, 2020.

YAO, H. *et al.* Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. **Cell**, v. 183, n. 3, p. 730-738, 2020.

YU, I.T.S. *et al.* Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 17, p. 1731-1739, 2004.

YU, N. *et al.* Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-Centre, descriptive study. **The Lancet Infectious Disease**, v. 20, p. 559–564, 2020.

YUEN, K.S. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. **Cell and Bioscience**, v. 10, p. 1-5, 2020.

ZAGO, A.; SILVEIRA, M. F.; DUMITH, S. C. Prevalência de doação de sangue e fatores associados, Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, p. 112-120, 2010.

ZENG, Q-L. *et al.* Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. **The Journal of infectious diseases**, v. 222, n. 1,

p. 38-43, 2020.

ZHANG, H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, p. 586-590, 2020.

ZHAO, M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. **International journal of antimicrobial agents**, 2020.

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**, v. 395, p. 1054–1062, 2020.

ZOU, L. *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. **The New England Journal Medicine**, v. 382, p. 1177–11799, 2020.

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM
PESQUISA DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo da prevalência do Coronavírus COVID-19 na população de doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo e desenvolvimento de Imunoterapia passiva através da transfusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave

Pesquisador: Fabio Miyajima

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30178220.3.2008.8152

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE DO ESTADO DO CEARA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.492.640

Apresentação do Projeto:

O COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). No Brasil é causa de preocupação por seu impacto nas estruturas de saúde e pela descrição das atuais de taxas de letalidade (especialmente em faixas etárias acima de 60 anos). Um crescimento exponencial de casos é esperado e a avaliação de suas taxas de frequência como morbidade, mortalidade, letalidade, porcentagem de portadores e soroprevalência na população saudável é essencial para estabelecer políticas de ação e vigilância.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: 1. Avaliar a soroprevalência do Coronavírus COVID-19 em doadores de sangue na na Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo (FPS-HSP), Hemocentro de Belo Horizonte (Hemominas),

Hemocentro de Pernambuco (Hemope), Hemocentro de Manaus (Hemoam), Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Hemoba) e Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (Hemepar). 2. Avaliar a viabilidade de produzir soro hiperimune com indivíduos que tiveram a infecção confirmada por PCR e dos doadores soropositivos na triagem do banco de sangue da Fundação Pro-Sangue. 3. Desenvolver um teste in house IgG/IgM que permita a expansão de estudos epidemiológicos. Objetivo Secundário: 1. Padronizar o uso de antígenos figurados, somáticos e recombinantes para

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILLO

CEP: 60.431-086

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

Continuação do Parecer: 4.492.640

realização dos ensaios para pesquisa de anticorpos anti-SARS-CoV2;2. Padronizar as condições dos testes Imunofluorescência e ELISA para detecção de anticorpos IgG e subclasses IgG1 e IgG3 para SARS-CoV2;3.Padronizar as condições do Western blotting para anticorpos IgG, IgG1 e IgG3 anti-SARS-CoV2 contra frações antigênicas do extrato antigênico somático e recombinante. 4. Verificar a relação da avidéz de anticorpos IgG anti- SARS-CoV2 e infecção primária, progressa e severidade da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como em qualquer estudo epidemiológico, existe o risco mínimo de perda de confidencialidade dos dados. Porém, a equipe do estudo irá tomar todas as precauções possíveis para evitar que isso ocorra. Os dados serão extraídos de forma anônima e, no banco de dados repassado para a equipe da pesquisa, haverá apenas códigos nas variáveis identificadoras do doador no banco de dados (Id do doador, id da doação e números identificadores de amostra). A coleta de plasma por aférese geralmente é bem tolerada. Entretanto, há risco inerentes ao procedimento da mesma maneira quando da coleta por aférese de componentes que rotineiramente são coletados. Os principais riscos são relacionados a: (i) flebotomia(hematoma, sangramento na punção, raramente lesão de nervo e reações vasovagais sistêmicas); (ii) riscos do procedimento em si e do efeito do citrato utilizado durante a coleta (sangramento, parestesias periorais e em extremidades, dor abdominal, náuseas, vômitos e hipercoagulabilidade); (iii)reações alérgicas (locais e sistêmicas) e (iv) identificação de doenças transmissíveis pelo sangue progressas e desconhecidas pelo doador (HIV,HTLV-1/2, hepatites B e C, doença de Chagas e sífilis). Ressalta-se que a equipe de coleta por aférese da Fundação Pró-Sangue possui manuais e treinamentos para identificar e tratar precocemente reações adversas do doador.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma pesquisa ampla, multicêntrica, bastante relevante para o momento atual, que busca além de avaliar a prevalência da COVID-19 em diferentes centros do Brasil, desenvolver e padronizar novas formas de se diagnosticar a infecção, e avaliar as possibilidades terapêuticas da utilização de plasma de indivíduos recuperados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sobre o TCLE: Na rotina destes hemocentros participantes, os doadores assinam um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para doação de sangue permitindo sua utilização para pesquisas e também para produção de insumos e/ou hemoderivados caso o sangue não seja utilizado para transfusão. Os resultados dos testes realizados em amostras da doação, além dos

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILLO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE



Continuação do Parecer: 4.492.640

dados epidemiológicos constantes no sistema informatizado de todos os hemocentros participantes do projeto serão analisados em conjunto com os dados obtidos neste trabalho, de forma anônima e não haverá a necessidade de solicitar TCLE específico para cada doador que tiver a sua amostra analisada. Selecionar um doador específico e entrar em contato com o mesmo para que ele venha assinar o TCLE, pode por em risco a confidencialidade dos dados, pois teríamos que montar um banco de dados com o nome e dados pessoais do doador vinculando esse dados pessoais dos extraídos. Além disso, caso esses doadores necessitem comparecer ao hemocentro apenas para assinatura do TCLE, estaríamos expondo todos esses doadores ao risco de infecção pelo vírus circulante (coronavirus), considerando o cenário de reclusão proposto para deter o avanço da epidemia

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou adequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1616652_E4.pdf	11/11/2020 14:03:47		Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoHemoceHemorrede.pdf	11/11/2020 14:02:40	Tassila Salomon	Aceito
Outros	RESPOSTA_PARECER_CONEP_E4.docx	19/08/2020 11:59:12	Tassila Salomon	Aceito
Outros	Oficio_Emenda4_COVID19.pdf	07/08/2020 12:34:07	Tassila Salomon	Aceito
Outros	Jusitativa_alteracoes_E3.pdf	24/06/2020 14:27:38	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	lista_TODOS_centros_E3.pdf	24/06/2020 14:26:16	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	lista_centros_incluidos_E3.pdf	24/06/2020 14:25:37	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCOVID_19_Emenda_trackchang es.docx	20/06/2020 11:00:40	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCOVID_19_Emenda_sem_trackc hanges.docx	20/06/2020 10:59:48	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_HEMEPAR.pdf	20/06/2020 10:58:39	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILIO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
DO CEARÁ - HEMOCE



Continuação do Parecer: 4.492.640

Outros	Carta_anuencia_HEMOBA.pdf	20/06/2020 10:57:54	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_HEMOCE.pdf	20/06/2020 10:57:00	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Oficio_Emenda3_COVID19.pdf	20/06/2020 10:55:50	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCOVID_19_Emenda2.docx	25/05/2020 14:51:11	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	Oficio_Emenda2_COVID19.pdf	18/05/2020 10:49:09	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	Declaracao_covid19project_donor_HEM OPE.pdf	18/05/2020 10:47:04	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	Oficio_Emenda1_COVID19.pdf	28/04/2020 11:46:27	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	Declaracao_covid19project_donor_HEM ORIO.pdf	28/04/2020 11:44:15	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	Declaracao_covid19project_donor_Hem ominas.pdf	28/04/2020 11:43:43	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	Declaracao_covid19project_donor_HEM OAM.pdf	28/04/2020 11:43:18	Carolina Miranda Teixeira	Aceito
Outros	respostaconep.docx	30/03/2020 11:58:53	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCOVID_19_versaoFinal_semtrac kchange.docx	30/03/2020 11:58:15	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCOVID_19_versaoFinal_Comtrac kchange.docx	30/03/2020 11:57:47	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	consentimento_livre_esclarecido_semtra ckchange.doc	30/03/2020 11:57:07	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

Ausência				
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimento_livre_esclarecido_comtra_ckchange.doc	30/03/2020 11:55:59	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimento_livre_esclarecido.pdf	19/03/2020 12:58:39	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	19/03/2020 12:57:03	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
DO CEARÁ - HEMOCE



Continuação do Parecer: 4.492.640

FORTALEZA, 07 de Janeiro de 2021

Assinado por:

Luiz Ivando Pires Ferreira Filho

(Coordenador(a))

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILLO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

**ANEXO B – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
– TCLE**

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Eu, Ester Cerdeira Sabino, portador do CPF nº 075.228.968-35, Pesquisador responsável pelo projeto “Estudo da prevalência do Coronavírus COVID-19 na população de doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo e desenvolvimento de Imunoterapia passiva através da transfusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE para a extração de dados fornecidos no momento da doação e processamento de amostras de sangue já doadas ao hemocentro para testes sorológicos de diagnóstico de Coronavírus.

Solicitamos a dispensa do TCLE por ser inviável entrar em contato com todos os doadores que participarão do projeto para assinarem o TCLE. Em cada hemocentro são 1000 doadores por mês, totalizando 8000 doadores. São 64.000 doadores em todos os hemocentros participantes. Isso pode acarretar atrasos no desenvolvimento do estudo e perderíamos dados importantes da real situação da pandemia, dados estes que podem ser utilizados para mitigar o impacto da epidemia no país.


Iremos fazer uma seleção considerando a distribuição espacial dos doadores, utilizando apenas o código postal (CEP), dado fornecido no momento da doação, objetivando selecionar doadores de todas as regiões de Fortaleza, para que a cidade esteja corretamente representada na nossa amostra. Selecionar um doador específico e entrar em contato com o mesmo para que ele venha assinar o TCLE, pode por em risco a confidencialidade dos dados, pois teríamos que montar um banco de dados com o nome e dados pessoais do doador vinculando esse dados pessoais aos dados extraídos. Um assistente da pesquisa teria que ter acesso a esse banco de dados para realizar as ligações. Caso haja a dispensa do TCLE, isso não será necessário. Além disso, caso esses doadores necessitem comparecer ao hemocentro apenas para assinatura do TCLE, estaríamos expondo todos esses doadores ao risco de infecção pelo vírus circulante (coronavírus), considerando o cenário de reclusão proposto para deter o avanço da epidemia.

Reforçamos que não entraremos em contato com os doadores em momento algum, já que utilizaremos amostras de sangue já doadas e não precisaremos de amostras adicionais. Também não haverá risco de perda de confidencialidade de dados, já que utilizaremos dados codificados extraídos do sistema do próprio hemocentro, sem dados pessoais, como nome e telefone, dos doadores. Considerando que a assinatura do TCLE é inviável e apresenta riscos substanciais à privacidade e

confidencialidade dos dados do participante, como prevê a a resolução CNS 466/12, solicitamos a este comitê a dispensa de TCLE

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

São Paulo, 5 de agosto de 2020



Profa. Dra. Ester Cerdeira Sabino