



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

ARLENE ALMEIDA LIMA

SOROVIGILÂNCIA DA PREVALÊNCIA DE IGG ANTI-SARS-COV-2 EM
DOADORES DE SANGUE NO CEARÁ EM 2020 E 2021

FORTALEZA

2022

ARLENE ALMEIDA LIMA

SOROVIGILÂNCIA DA PREVALÊNCIA DE IGG ANTI-SARS-COV-2 EM DOADORES
DE SANGUE NO CEARÁ EM 2020 E 2021

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. Fabio Miyajima.

FORTALEZA

2022

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

L696s Lima, Arlene Almeida.
Sorovigilância da prevalência de IGG anti-SARS-COV-2 em doadores de sangue no Ceará em 2020 e 2021 / Arlene Almeida Lima. – 2022.
47 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Fabio Miyajima.

1. COVID-19. 2. Sorovigilância. 3. Imunoglobulina G. 4. Doadores de sangue. I. Título.

CDD 661

ARLENE ALMEIDA LIMA

SOROVIGILÂNCIA DA PREVALÊNCIA DE IGG ANTI-SARS-COV-2 EM DOADORES
DE SANGUE NO CEARÁ EM 2020 E 2021

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: 08/12/2022.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dra. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

À minha avó Cleonice por ter sido minha base desde meus primeiros dias de vida, e ao Pingo, por ter sido o maior companheiro que já tive.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cláudia e Claudio, obrigada por sempre apoiarem meus estudos e acreditarem no meu potencial. Agradeço aos meus avós, Cleonice, Antônio e Anita, vocês são minhas raízes e minha história.

Às minhas irmãs, Aline e Alane, agradeço por terem sido desde sempre o meu porto seguro. Obrigada pelo apoio, cuidado e amor incondicional que temos umas pelas outras. Aos meus irmãozinhos de quatro patas, Naruto, Pingo e Lady, vocês mudaram minha percepção de amor, companheirismo e compromisso. Obrigada por cruzarem o meu caminho. Ao meu cunhado, Lucas, no qual acompanhou meu crescimento e incentiva até hoje a minha jornada na ciência.

À Ana Carolina, obrigada pelo apoio, paciência e compreensão durante meus diversos momentos e humores. Meus dias são cheios de cor com você ao meu lado, obrigada por partilhar a vida comigo.

Aos melhores amigos que pude encontrar durante minha caminhada, Alyne, Lara, Guilherme e Gabrielly, agradeço o companheirismo, o aprendizado, as risadas e o acolhimento nos momentos difíceis.

À minha psicóloga Ana Lilian, por me acompanhar na minha trajetória de aceitação e autoconhecimento. Agradeço o profissionalismo e o acolhimento que tive para iniciar essa contínua jornada que temos para a compreensão de nós mesmos e da vida.

Aos amigos do colégio e da universidade, que em diferentes momentos da minha vida, fizeram parte da minha rotina, me acolheram e criaram belas memórias.

Ao Studio Natália Capistrano, agradeço por ser o meu lugar de amor e crescimento. A dança sempre teve um espaço importantíssimo em minha vida e sou feliz demais por fazer parte dessa escola.

Ao Leonardo e Joaquim, amigos ultrapassaram os muros dos laboratórios e espero poder levar para a vida. Vou ser para sempre grata por ter trabalhado e dividido tantas risadas com vocês. Obrigada pela orientação, os conselhos, o acolhimento e o companheirismo durante esse tempo que tivemos.

Ao Fabio e à Veridiana por me aceitarem e proporcionarem a oportunidade de fazer parte de um grupo de pesquisa tão singular. Agradeço o aprendizado que tive.

À equipe da Vigilância Genômica, obrigada pelo aprendizado que todos os integrantes puderam me proporcionar. Agradeço ao Lucas, Thais Costa, Cleber e Pedro, por me ajudarem no desenvolvimento de projetos de pesquisa importantes para mim. Agradeço à

Jamille, Ticiane e Thais Ferreira pelos conhecimentos e conversas que compartilhamos, e à Barbara, Debora e Nicole pelo companheirismo nas lutas diárias de IC.

À equipe do HEMOCE, obrigada por me acolher e por me proporcionar experiências únicas.

Ao LabPlant e ao LAMAB, em especial ao Roberto e ao Leonardo, obrigada por tudo que vocês me ensinaram durante minha jornada nos laboratórios. Agradeço a paciência, os incentivos e os conselhos compartilhados.

À UFC, HEMOCE, FIOCRUZ e todas as demais instituições que contribuíram para a minha formação, tanto pessoal como profissional.

“Hard things will happen to us. We will recover. We will learn from it. We will grow more resilient because of it.” (SWIFT, 2022).

RESUMO

Em virtude da disseminação global do vírus SARS-CoV-2, uma pandemia iniciou-se em 2020. Estudos sobre a prevalência de IgG anti SARS-CoV-2 são feitos para a compreensão do nível de exposição de uma população ao vírus, da resposta imunológica de longa duração e da produção de terapias e vacinas contra a COVID-19. Dessa maneira, o estudo objetivou analisar a taxa de soroconversão de IgG anti SARS-CoV-2 da população de doadores de sangue e sua correlação com uma potencial imunização dos participantes, durante os anos de 2020 e 2021. Além disso, avaliou-se o comportamento dos anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 antes e após 1 ano do início da pandemia do novo *coronavírus*, com enfoque na ascensão de variantes de preocupação e o início do calendário da vacinação contra a COVID-19. Foram selecionadas amostras de doadores de sangue residentes da Região Metropolitana de Fortaleza (RMF) para análise na técnica de quimioluminescência de micropartículas (CMIA). Os resultados foram estruturados em 4 categorias já padronizadas em estudos anteriores. Prevaleceu doadores do sexo masculino entre a faixa etária de 21 e 40 anos nas categorias de resultados sabidamente positivos e possivelmente positivos. Doadores entre 41 e 50 anos tiveram os resultados quantitativos mais distintos, com a mediana do index próximo a 2, aferindo que, em comparação das demais, houve uma variável taxa de exposição dessa categoria ao vírus. Em 2021, ocorreu um aumento na taxa de doadores soroconvertidos após um pico de casos confirmados de COVID-19 pela VOC Gama. Mais tarde, durante o período de disseminação da VOC Delta, os resultados apresentaram um padrão diferente do observado com a VOC Gama. Infere-se que a continuidade da vacinação contra a COVID-19 no Estado do Ceará e o aumento na taxa de doadores expostos ao vírus durante a onda de casos da VOC Gama foram imprescindíveis para o desenvolvimento da imunidade da população de doadores durante 2021.

Palavras-chave: COVID-19; sorovigilância; imunoglobulina G; doadores de sangue.

ABSTRACT

Due to the global dissemination of the SARS-CoV-2 virus, a pandemic began in 2020. Studies on the prevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG are carried out to understand the level of exposure of a population to the virus, the response long-term immunological support and the production of therapies and vaccines against COVID-19. Thus, the study aimed to analyze the anti-SARS-CoV-2 IgG seroconversion rate in the blood donor population and its correlation with potential immunization of participants, during the years 2020 and 2021. In addition, the behavior of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies was evaluated before and 1 year after the onset of the new coronavirus pandemic, with a focus on the rise of variants of concern (VOC) and the beginning of the vaccination schedule against COVID-19. Samples from blood donors residing in the Metropolitan Region of Fortaleza (RMF) were selected for analysis using the microparticle chemiluminescence assay (CMIA). The results were structured into 4 categories already standardized in previous studies. Male donors between the ages of 21 and 40 years prevailed in the categories of known positive and possibly positive results. Donors between 41 and 50 years old had the most distinct quantitative results, with the median index close to 2, verifying that, in comparison with the others, there was a variable rate of exposure of this category to the virus. In 2021, there was an increase in the rate of seroconverted donors following a peak in confirmed cases of COVID-19 by VOC Gama. Later, during the Delta VOC dissemination period, the results showed a different pattern than that observed with the Gamma VOC. It is inferred that the continuity of vaccination against COVID-19 in the State of Ceará and the increase in the rate of donors exposed to the virus during the wave of cases of VOC Gama were essential for the development of immunity in the donor population during 2021.

Keywords: COVID-19; serological surveillance; blood donor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Principais componentes estruturais do vírus SARS-CoV-2.....	19
Figura 2	– Apresentação gráfica da prevalência relativa de VOCs de SARS-CoV-2 sequenciadas pela Rede de Vigilância Genômica da FIOCRUZ no estado do Ceará entre dezembro de 2020 e agosto de 2022.....	21
Figura 3	– 1 – Triagem laboratorial, seleção e randomização das amostras. 2 – Centrifugação da amostra. 3 – Realização do teste CMIA. 4 – Criação de bioarquivos. 5 – Análise estatística dos resultados.....	27
Figura 4	– Representação do imunoenensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA) para a análise da detecção e titulação de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 nas amostras de soro humano.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Soroconversão de anticorpos anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da Região Metropolitana de Fortaleza entre março de 2020 e junho de 2021....	33
Gráfico 2 – Comparação do percentual da soropositividade de anticorpos anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue nos primeiros semestres de 2020 e 2021.....	35
Gráfico 3 – Percentual da soropositividade de doadores de sangue por faixa etária entre 2020 e 2021.....	37
Gráfico 4 – Relação da mediana dos index de anticorpos IgG anti-N de SARS-CoV-2 e as faixas etárias dos doadores de sangue da RMF em 2020 e 2021.....	38
Gráfico 5 – Prevalência da positividade sorológica de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da RMF entre janeiro de 2021 e outubro de 2021.	39
Gráfico 6 – Comparação entre o número de casos de COVID-19 no estado do Ceará e a prevalência da positividade sorológica de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da RMF, no período de janeiro de 2021 e outubro de 2021.....	40
Gráfico 7 – Gráfico com o número de pessoas vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 na Região Metropolitana de Fortaleza (RMF) entre janeiro e outubro de 2021.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Total de amostras de sangue selecionadas por mês no período entre março de 2020 e outubro de 2021	29
Tabela 2 – Percentual de doadores de sangue divididos pelo sexo e em 4 grupos de acordo com os cut-off previamente estabelecidos.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AU	<i>Arbitrary units</i>
β -CoV	<i>Betacoronavírus</i>
BP	Baixo Positivo
CAAE	Certificado de Apresentação e Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética de Pesquisa
CIEVS	Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde
CMIA	<i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CoV2	Coronavírus 2
COVID-19	<i>Coronavirus infection disease 2019</i>
DLR	Domínio de Ligação ao Receptor
DTB	Divisão Territorial Brasileira
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
HEMOCE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
Hemoprod	Produção Hemoterápica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INTEGRASUS	Incentivo de Integração ao Sistema Único de Saúde
Kg	quilogramas
mL	Mililitros
N	Negativo
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PN	Potentemente Neutralizante
PP	Possível Positivo
RMF	Região Metropolitana de Fortaleza
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>

Ro	Taxa de Reprodutibilidade
RPM	Rotação Por Minuto
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase via Transcrição Reversa
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
S/C	<i>Signal-to-Cutoff ratio</i>
SESA-CE	Secretaria de Saúde do Estado do Ceará
SINASAN	Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
ULR	Unidade de Luz Relativa
VOC	<i>Variant of Concern</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

- % Porcentagem
- ® Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Histórico da COVID-19	18
1.2	Agente etiológico da COVID-19: SARS-CoV-2	18
1.3	A COVID-19 no Brasil	19
1.4	Vacinação contra a COVID-19 no Brasil	21
1.5	Sorovigilância de IgG anti-SARS-CoV-2	23
<i>1.5.1</i>	<i>O papel da imunidade humoral na proteção contra patógenos</i>	23
<i>1.5.2</i>	<i>Imunoensaios para a sorovigilância de SARS-CoV-2</i>	23
<i>1.5.3</i>	<i>Estudos sorológicos com doadores de sangue</i>	24
2	OBJETIVOS	26
2.1	Objetivo Geral	26
2.2	Objetivos Específicos	26
3	METODOLOGIA	27
3.1	Aspectos Éticos	28
3.2	Critérios de inclusão	28
3.3	Seleção e randomização das amostras	28
3.4	Controle e qualidade das amostras	29
3.5	Processamento e realização do exame para detecção e titulação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2	30
<i>3.5.1</i>	<i>Mecanismo dos ensaios quimioluminescentes de micropartículas (CMIA)</i>	30
<i>3.5.2</i>	<i>Interpretação dos resultados</i>	31
3.6	Produção de bioarquivo das amostras	32
3.7	Análise Estatística	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1	Início da resposta primária ao SARS-CoV-2	33
4.2	Soroprevalência dos doadores de acordo com o perfil sociodemográfico em 2020 e 2021	36
4.3	Prevalência sorológica no ano de 2021	39
5	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da COVID-19

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada de um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, na República Popular da China (PAHO, 2021). Com o sequenciamento genômico de amostras obtidas de pacientes com o quadro de pneumonia, identificou-se que o agente causador do surto consistia em uma nova cepa da família dos coronavírus (ZHOU *et al.*, 2020). Estudos subsequentes com viés comparativo de dados genômicos reforçaram a hipótese do surgimento do vírus como resultado de uma transferência zoonótica de pangolins malaios (*Manis javanica*) para humanos (ANDERSEN *et al.*, 2020).

Devido à disseminação global do vírus e seu relevante risco à saúde, no dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declara o surto do novo coronavírus como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (PAHO, 2020). Em março do mesmo ano, mais de 118 mil casos da COVID-19 já haviam sido reportados, e diante deste cenário, a OMS classifica o surto como uma pandemia, devido à expansão geográfica da doença (PAHO, 2020).

1.2 Agente etiológico da COVID-19: SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 (CoV2), agente etiológico da COVID-19, pertence à família dos *Coronaviridae*, caracterizados por possuírem um dos maiores genomas entre todos os vírus de RNA. Além disso, ele faz parte da linhagem B do gênero dos betacoronavírus (β -CoV), conhecidos por sua capacidade de infectar seres humanos (YESUDHAS *et al.*, 2021).

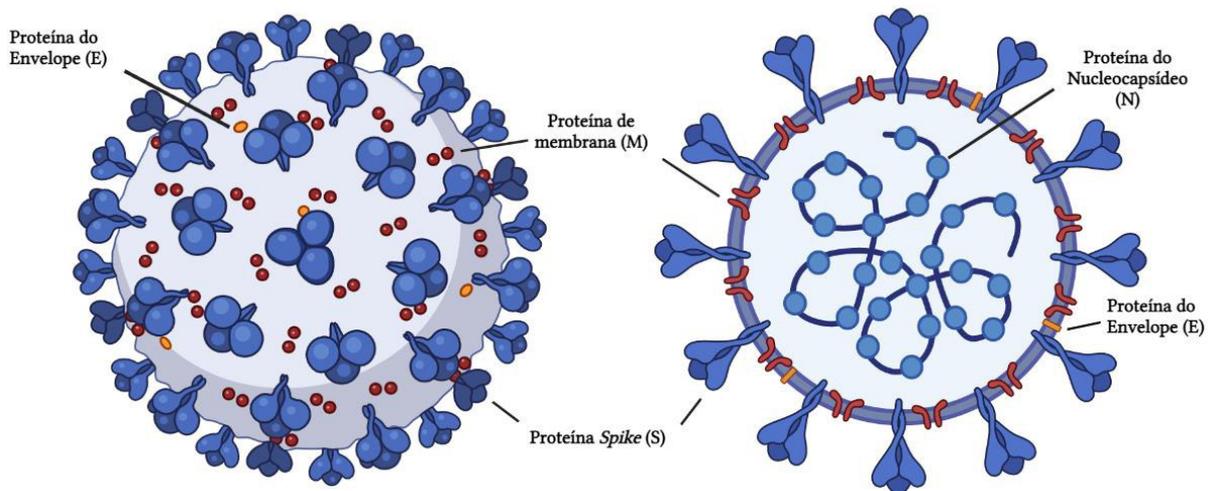
O CoV2 possui 4 principais proteínas estruturais (Figura 1): a glicoproteína *Spike* (S), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína do envelope lipídico (E) e a proteína de membrana (M). A proteína S forma grandes estruturas na superfície do vírus, assemelhando a coroas, por isso denominado como “*corona*” (palavra em latim, coroa).

Ademais, a proteína S desempenha um papel fundamental para o mecanismo de infecção, por meio do seu domínio de ligação ao receptor (DLR), que medeia a interação com o receptor da célula hospedeira. Por essa razão, é um importante alvo de estudo para o desenvolvimento de testes de diagnósticos e alvos terapêuticos para a COVID-19 (LETKO *et al.*, 2020).

A proteína N, por sua vez, atua no envolvimento do RNA viral e é caracterizada por possuir uma sequência estrutural conservada. A proteína E circunda o nucleocapsídeo e a proteína M é um dos constituintes integrais da membrana.

Figura 1 – Principais componentes estruturais do vírus SARS-CoV-2.

PRINCIPAIS COMPONENTES ESTRUTURAIS DO VÍRUS SARS-COV-2



Fonte: Elaborada pela autora.

1.3 A COVID-19 no Brasil

Em 25 de fevereiro de 2020, no estado de São Paulo, o primeiro caso de COVID-19 foi reportado no Brasil. Rapidamente se instaurou no país um cenário alarmante, ocasionando preocupações mundiais em virtude de sua alta taxa de infecção e óbitos. De acordo com um estudo realizado no início de 2020 pela Imperial College London, a taxa de transmissão por SARS-CoV-2 no Brasil ($R_0 = 2,81$) caracterizava-se como a maior dentre as taxas dos 48 países analisados (MARSON *et al.*, 2020).

Com a emergência da transmissão viral generalizada no Brasil, diferentes estratégias para a prevenção e o controle da COVID-19 foram adotadas pelo Ministério da Saúde, como a publicação de boletins epidemiológicos diários e a disponibilização de canais de atendimento para a população (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Apesar disso, o cenário da COVID-19 no país agravou e ainda foi possível atestar negligência do governo brasileiro com o agravamento do cenário da pandemia no país (FERRANTE *et al.*, 2020).

O diagnóstico molecular, baseado na técnica de Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa (RT-PCR), segue como padrão ouro na detecção do vírus durante

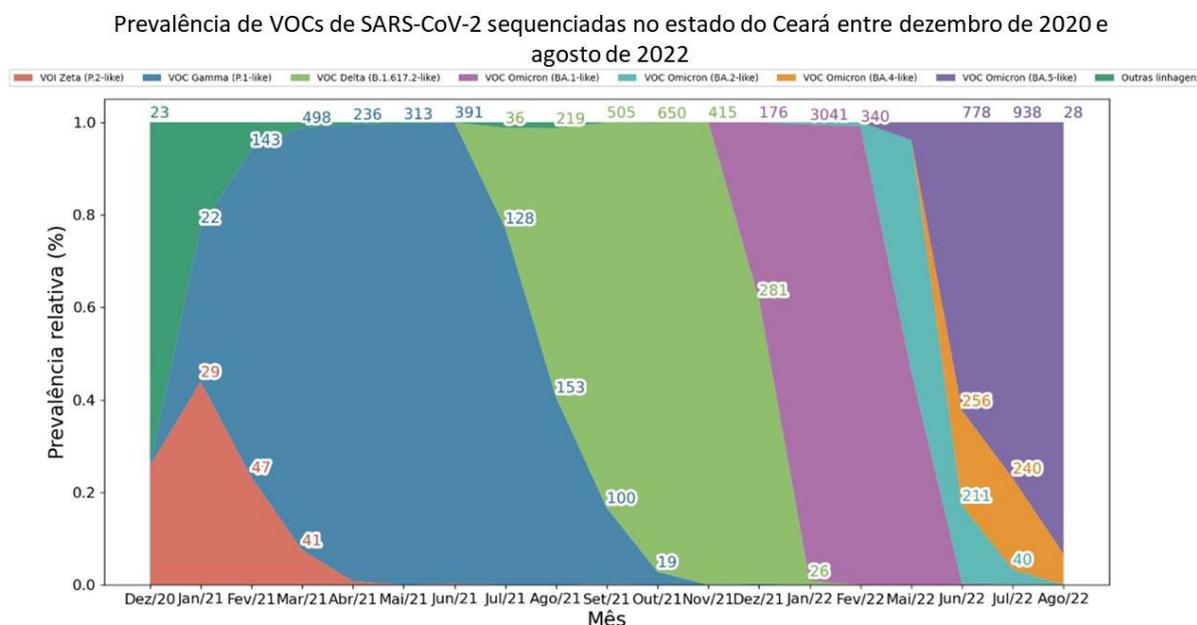
todo o período pandêmico (LEE, 2020). Entretanto, sabe-se que existiu subnotificações de casos da COVID-19, devido ao baixo número de realizações do teste RT-PCR para SARS-CoV-2 (MARSON *et al.*, 2020), além da escassez de dados em algumas regiões do país. Isso reflete uma distribuição desigual de recursos e materiais para o diagnóstico de casos suspeitos de COVID-19 (ORELLANA *et al.*, 2021).

Duas variantes do SARS-CoV-2 destacaram-se no Brasil em 2021: a VOC (*Variant of Concern - VOC*) Gama (linhagem P.1) e a VOC Delta (linhagem B.1.617.2). O período endêmico e o perfil de aptidão dessas variantes foram distintos, resultado das diferentes alterações genéticas e de virulência que elas possuem. Mesmo com suas particularidades, GRÄF *et al.* (2021) retrata evidências da possível ascensão dessas variantes serem resultados de etapas sequenciais durante suas evoluções.

No final do ano de 2020, a cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas, confirmou os primeiros casos de uma nova variante da COVID-19, denominada como linhagem P.1 ou Variante de Preocupação Gama. A VOC Gama foi protagonista de uma segunda onda de casos confirmados, hospitalizações e óbitos em Manaus, resultando em colapso no Sistema Único de Saúde (SUS), nos necrotérios e nos cemitérios da cidade (FERRANTE *et al.*, 2020). Estudos sobre a VOC Gama observam que a variante possui 21 mutações em seu RNA e uma maior transmissibilidade do que as variantes anteriormente circulantes no Amazonas (NAVECA *et al.*, 2021). Os primeiros casos da VOC Gama no estado do Ceará foram reportados em fevereiro de 2021, por meio de uma nota técnica de alerta do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde do Ceará (CIEVS Ceará). No período de predominância da VOC Gama no Ceará, o número de óbitos chegou a 700 por dia, evidenciando a evolução que a variante teve devido a sua maior virulência quando comparada com as cepas anteriores. As linhagens de amostras de pacientes com COVID-19 no Ceará foram confirmadas por meio do sequenciamento genômico total do vírus, um trabalho executado a partir da parceria da Rede Genômica da Fiocruz com o Governo do Estado do Ceará (Figura 2).

Também vale ressaltar o surgimento da VOC Delta (linhagem B.1.617.2) no território brasileiro, uma variante originária em dezembro de 2020, na Índia. A VOC Delta possui 23 mutações em seu material genético e, com isso, uma maior probabilidade de realizar escape imunológico junto a um maior potencial de transmissão (SHIEHZADEGAN *et al.*, 2021). No estado do Ceará, a VOC Delta caracterizou-se por iniciar um platô de casos confirmados entre julho e agosto de 2021, chegando a serem registrados uma média de 5 mil casos confirmados por dia no estado (CEARÁ, 2021).

Figura 2 – Apresentação gráfica da prevalência relativa de VOCs de SARS-CoV-2 sequenciadas pela Rede de Vigilância Genômica da FIOCRUZ no estado do Ceará entre dezembro de 2020 e agosto de 2022.



Fonte: Laboratório de Vigilância Genômica da FioCruz Ceará.

Diante disso, o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 é uma preocupação mundial, principalmente em razão das mutações no material genético do vírus resultarem em mudanças fenotípicas que podem agravar o cenário epidemiológico da COVID-19.

1.4 Vacinação contra a COVID-19 no Brasil

A campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil, iniciada em 18 de janeiro de 2021, atuou como uma das medidas adotadas pelo Ministério da Saúde na prevenção e enfrentamento à pandemia, de modo que, diferentes imunizantes foram autorizados para o uso emergencial no país (BRASIL, 2021). Devido a não disponibilidade de imunizantes para toda a população, determinou-se os grupos prioritários à imunização contra a COVID-19, com base em dados epidemiológicos e evidências científicas sobre grupos de riscos à doença e grupos que exercem suas atividades na linha de frente da pandemia.

A primeira versão do Plano Estadual de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19, constituiu-se em 3 principais grupos prioritários. A primeira etapa da campanha

de vacinação foi formada por trabalhadores da saúde, idosos com mais de 75 anos, pessoas com deficiência maiores de 18 anos que estejam institucionalizadas, pessoas com mais de 60 anos que estejam institucionalizadas e população indígena (CEARÁ, 2021). O segundo grupo compõe-se de pessoas com idade de 60 a 74 anos, comunidades tradicionais quilombolas e trabalhadores da força de segurança, salvamento e forças armadas que estão na linha de frente (CEARÁ, 2021). Já a terceira etapa, abrange o grupo de pessoas de 18 a 59 anos comprovadamente portadores de comorbidades, gestantes e puérperas, e pessoas com deficiência permanente (CEARÁ, 2021).

Desse modo, a campanha de vacinação objetivou imunizar os grupos de riscos à doença e, só então, pôde abrir para a população geral. Foram realizadas campanhas de duas doses obrigatórias da vacina mais duas doses de reforço para cada indivíduo, com um espaçamento variável a depender do imunizante utilizado, reforçando, assim, o sistema imunológico para a proteção da população.

1.5 Sorovigilância de IgG anti-SARS-CoV-2

Os estudos da prevalência de IgG anti SARS-CoV-2 são muito importantes para o entendimento de exposições passadas de uma população ao vírus e a geração de respostas imunológicas de longa duração (WHITAKER, 2022). A vacinação é estratégia que visa apresentar o organismo a moléculas indispensáveis da estrutura do patógeno ou até mesmo dele em sua forma inativada, incentivando precocemente a produção de anticorpos IgG pelo indivíduo antes que haja uma real exposição.

Assim, entende-se que a sorovigilância de anticorpos anti-SARS-CoV-2 é uma aliada para o diagnóstico de casos sintomáticos e, principalmente, assintomáticos da COVID-19, além de auxiliar na liberação de indivíduos do isolamento social no período correto, no desenvolvimento de vacinas, como também na tomada de medidas de prevenção e controle da disseminação do vírus (ADAMS, 2020).

1.5.1 O papel da imunidade humoral na proteção contra patógenos

Ao ser infectado, o organismo do hospedeiro ativa diferentes vias do sistema imunológico para assegurar a eliminação do patógeno. As principais etapas de defesa são lideradas por células da imunidade inata e da imunidade adaptativa. A imunidade inata é a primeira linha de defesa, composta de barreiras física e químicas, além de diferentes tipos de

leucócitos, entre eles, os neutrófilos, as *Natural Killer* (NK), os macrófagos e as células apresentadoras de antígenos. Estas são responsáveis por iniciar a resposta imune adaptativa, caracterizada pela diferenciação dos linfócitos T e pela origem de anticorpos, moléculas que atuam no reconhecimento de antígenos específicos (VABRET, 2020).

A respeito da imunidade inata, vale destacar o impacto que o SARS-CoV-2 produz nas células NK. Segundo VABRET (2020), há uma diminuição no nível de células NK no sangue periférico de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, e essa alteração pode estar relacionada com a gravidade da doença. A ativação de vias das células NK é muito importante para que o hospedeiro consiga combater o vírus e gerar outras respostas imunológicas à infecção.

Além da imunidade inata, destaca-se o papel imunidade adaptativa, no qual é responsável pela produção de uma proteção mais duradoura para evitar reinfecções, podendo ser dividida em dois tipos: a imunidade humoral, responsável pelo amadurecimento dos linfócitos B, produzindo anticorpos, e a imunidade celular, que diferenciam os linfócitos T (VABRET, 2020).

As imunoglobulinas, produtos do sistema imune humoral, são glicoproteínas encontradas no plasma sanguíneo que reconhecem antígenos específicos de um patógeno quando ocorre um segundo contato com esses antígenos (VABRET, 2020). Elas são diferenciadas em 5 tipos: IgG, IgM, IgA, IgE e IgD. Cada imunoglobulina terá suas particularidades, como o momento de expressão durante a infecção e o tempo de vida. Moléculas de IgM anti-SARS-CoV-2 podem ser detectados após 5 dias do início dos sintomas, enquanto IgG anti-SARS-CoV-2 são produzidos em uma fase mais tardia da infecção, em torno do 14º dia (RASHID *et al.*, 2020).

1.5.2 Imunoensaios para a sorovigilância de SARS-CoV-2

Diferentes testes para o diagnóstico da COVID-19 foram desenvolvidos durante a pandemia. Entre eles, os ensaios baseados na imunidade foram largamente utilizados, fornecendo informações sobre infecções ativas ou exposições prévias ao vírus, na compreensão da capacidade de soroconversão e na vigilância do tempo de vida de anticorpos produzidos após uma infecção (BMC, 2021).

Os alvos imunogênicos para a detecção de anticorpos específicos variam para cada ensaio, sendo os principais: a proteína S, a mais exposta pelo vírus, a proteína N, que é abundantemente expressa durante uma infecção e o domínio de ligação ao receptor (DLR), localizado também na proteína S (YESUDHAS, 2020). Os ensaios apresentam diferentes

níveis de sensibilidade e especificidade, sendo relatado os ensaios com a proteína N como os mais sensíveis (LEE *et al.*, 2020). Contudo, segundo KENTO *et al.* (2022), os anticorpos anti-N são os mais impactados por um declínio no tempo de vida, fenômeno este que ainda está sob investigação.

Além da escolha do ensaio, influenciará nos dados obtidos, o momento da infecção na qual será feita a coleta e o tipo de amostra coletada. Segundo LEE *et al.* (2020), uma melhor abordagem para o correto diagnóstico imunológico da infecção seria a utilização de imunoensaios com diferentes antígenos para o SARS-CoV-2, visando uma compreensão sorológica completa.

1.5.3 Estudos sorológicos com doadores de sangue

A doação de sangue é um ato voluntário incentivado por órgãos e entidades, públicas e privadas, e tem por objetivo manter o estoque e a autossuficiência dos hemocentros brasileiros, que são instituições capacitadas para a coleta, o processamento e a distribuição de sangue para o Sistema Único de Saúde (SUS). O sangue e seus hemoderivados são fornecidos para tratamentos e intervenções médicas que necessitam da transfusão ou hemoterapias para o paciente. Todo o processo é fiscalizado pelo Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (SINASAN) por meio da Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados.

A doação de sangue pode ser classificada a partir do motivo que levou o doador a, voluntariamente, realizar o ato de doar. Pode ser uma doação de reposição, advinda da necessidade de um paciente, o que, muitas vezes, é motivada por familiares do próprio paciente. Também pode ser uma doação espontânea, que são indivíduos motivados pelo interesse de manter o estoque de sangue do serviço de hemoterapia, sem identificação do nome do possível receptor ou uma doação autóloga, feita pelo próprio paciente para seu uso exclusivo (BRASIL, 2017).

Independente da motivação, para que seja realizada, o doador precisa ter entre 16 e 69 anos, além de estar pesando mais de 50kg. São impedidos de doar os indivíduos que não possuem esses pré-requisitos ou que estejam no período gestacional ou no período pós gravidez, amamentando, ter ingerido bebida alcoólica nas 12 horas que antecedem a doação, possuir tatuagem e/ou piercing inserido nos últimos 12 meses, tiveram gripe, resfriado ou febre nos últimos 7 dias, apendicite, hérnia ou amigdalectomia nos últimos 3 meses, transfusão de sangue no último ano, exames/procedimentos com utilização de endoscópio nos

últimos 6 meses ou ter sido expostos a situações de risco acrescido para infecções sexualmente transmissíveis no período de 12 meses (BRASIL, 2017).

Em razão dessa criteriosa avaliação da saúde dos doadores, eles são considerados indivíduos saudáveis em uma população, e por isso, possuem um grande valor para estudos que objetivam analisar parâmetros que são influenciados diretamente pela saúde do indivíduo, por exemplo, as respostas do sistema imunológico aos patógenos. Além disso, devido a não observação de sintomas clínicos da doença, são indivíduos importantes para o estudo de casos assintomáticos ou com sintomas leves da COVID-19. Inquéritos sorológicos com doadores de sangue já foram realizados em diferentes países, como na Inglaterra (WHITAKER, 2022) e nos Estados Unidos (STONE, 2022), elucidando, assim, dúvidas sobre a resposta imunológica de diferentes grupos em uma população.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a taxa de soroconversão de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 da população de doadores de sangue no período de 2020 a 2021 na Região Metropolitana de Fortaleza (RMF).

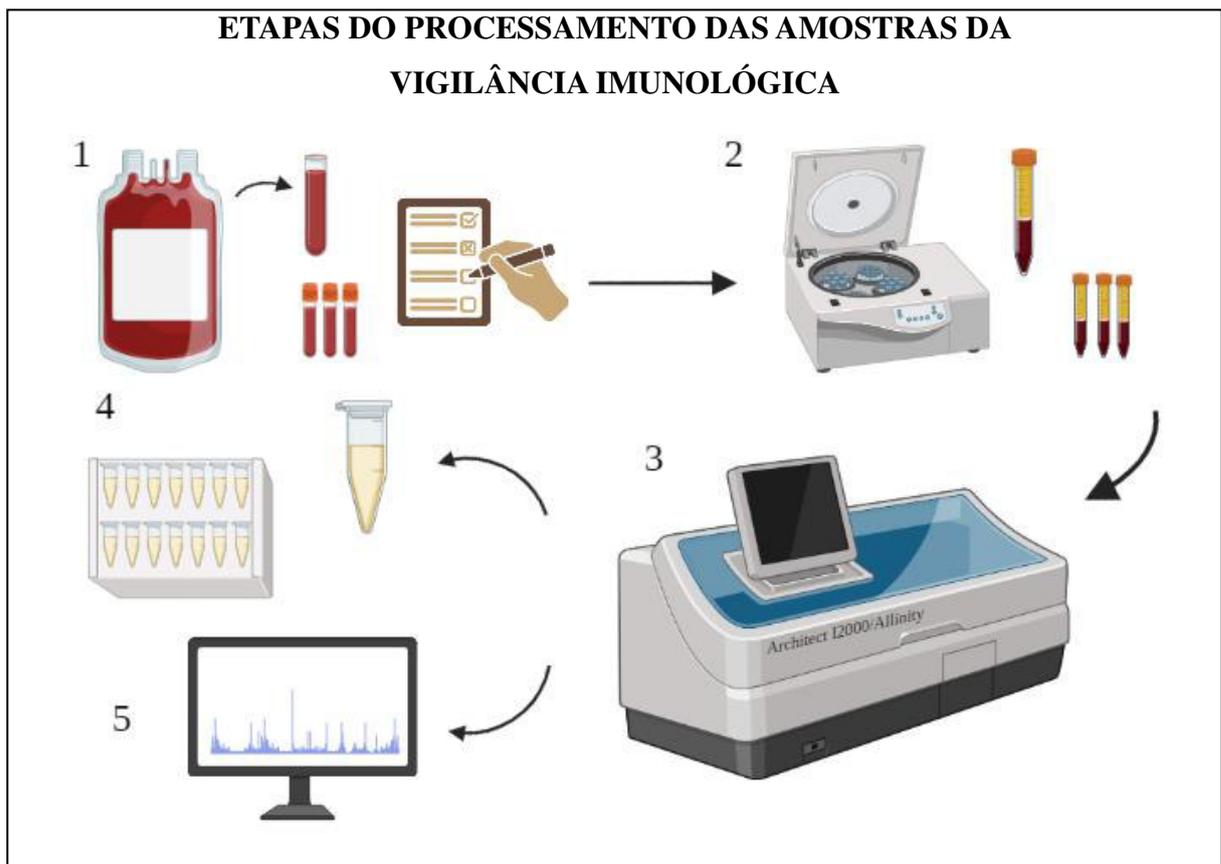
2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a presença de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 nos primeiros semestres de 2020 e 2021, como parâmetro da resposta imunológica da população de doadores.
2. Inferir o perfil epidemiológico dos doadores nos anos de 2020 e 2021.
3. Determinar a taxa de anticorpos em amostras detectáveis e sua correlação com a resposta imunológica da população de doadores ao surgimento de Variantes de Preocupação no Estado do Ceará.
4. Avaliar a distribuição temporal das taxas de anticorpos dos doadores em 2021 e analisar sua possível correlação com o início do cronograma de vacinação da RMF contra a COVID-19.

3. METODOLOGIA

O desenho experimental do estudo consistiu em analisar amostras de sangue de doadores da RMF que foram coletadas entre o período de março de 2020 e outubro de 2021. As amostras foram processadas pela técnica de imunoenensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA) (Figura 3). A coleta de informações sociodemográficas dos doadores, o processamento das amostras, a análise dos resultados, bem como a preparação de um banco sorológico com as amostras utilizadas no estudo, pôde ser conduzida dentro das dependências do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), em função da versatilidade do estudo ter permitido a sua adoção dentro das triagens de rotina do hemocentro.

Figura 3 – 1 – Triagem laboratorial, seleção e randomização das amostras. 2 – Centrifugação da amostra. 3 – Realização do teste CMIA. 4 – Criação de bioarquivos. 5 – Análise estatística dos resultados.



Fonte: elaborado pela autora.

3.1 Aspectos Éticos

A pesquisa aqui retratada é descrita como um estudo transversal prospectivo que faz parte de um 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 transfusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave”. O estudo foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) do HEMOCE, com o projeto regional sob responsabilidade do pesquisador responsável Dr. Fábio Miyajima. O Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) é 30178220.3.2008.8152, número do parecer 4.492.640. Por se tratar de uma pesquisa que utiliza dados secundários dos participantes, é dispensada a necessidade do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

3.2 Critérios de inclusão

Incluiu-se doadores de sangue novos e recorrentes, obrigatoriamente na faixa de 16 a 69 anos, masculinos ou femininos, que declararam residir em um dos municípios que integram a RMF.

3.3 Seleção e randomização das amostras

Foram selecionadas 18.211 amostras de sangue coletadas do processo de doação de sangue no Hemocentro do Ceará entre o período de março de 2020 e outubro de 2021 (Tabela 1). As amostras foram cedidas à pesquisa após a realização da triagem clínica e laboratorial obrigatória do processo de doação de sangue (Figura 3 – etapa 1).

Tabela 1 – Total de amostras de sangue selecionadas por mês no período entre março de 2020 e outubro de 2021.

Mês/2020	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Total de amostras	880	986	1009	915	875	981	971	930	984	987
Mês/2021	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out
Total de amostras	983	978	920	834	839	839	829	810	826	835

Fonte: elaborado pelo autor.

A randomização das amostras foi realizada a partir da localização residencial declarada pelos doadores, fazendo-se necessário ser um município pertencente à Região Metropolitana de Fortaleza (RMF). Segundo os arquivos de Divisão Territorial Brasileira (DTB) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a RMF é constituída pelos municípios de Aquiraz, Caucaia, Eusébio, Fortaleza, Gaiúba, Horizonte, Itaitinga, Maracanaú, Maranguape, Pacajus e Pacatuba (IBGE, 2021).

3.4 Controle de qualidade das amostras

Após a liberação oficial dos resultados da triagem laboratorial obrigatória da doação de sangue, as alíquotas das amostras selecionadas são entregues ao setor responsável da pesquisa. O material biológico é armazenado em tubos de coleta estéreis à vácuo, com gel separador e sem anticoagulantes. Em seguida, é realizada a separação do soro através da centrifugação dos tubos a 3.500 RPM, por 10 minutos e a 4°C (Figura 3 – etapa 2).

Posteriormente, as amostras são cadastradas no sistema *Softlab* para interfaceamento com o equipamento que realizará os exames de CMIA. Gera-se um código de identificação único para cada amostra selecionada, sendo ele associado ao código do doador, com o objetivo de minimizar a perda do rastreio e zelar pela integridade dos dados dos doadores.

Por fim, as amostras são conservadas entre 2 e 8°C até a realização de seu processamento. Se necessário, a etapa de centrifugação deve ser refeita para garantir a completa separação do soro.

3.5 Processamento e realização do exame para detecção e titulação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2

Para o processamento das amostras, foram realizados dois tipos de ensaios de quimioluminescência de micropartículas: o *kit* comercial SARS-CoV-II anti-N Quant Reagent e o *kit* comercial SARS-CoV-2 IgG II Quant, ambos da marca Abbott®. Os exames foram executados no equipamento *Architect I2000/Allinity* (Figura 3 – etapa 3).

A partir do *kit* SARS-CoV-II anti-N Quant Reagent, foi possível obter dados qualitativos e quantitativos de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 em soro e plasma humano, por meio da identificação de anticorpos IgG produzidos para reconhecerem a proteína N do vírus SARS-CoV-2 (ABBOTT, 2020).

O *kit* SARS-CoV-2 IgG II Quant consiste também na determinação qualitativa e quantitativa de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 em soro e plasma humano. Porém, a mensuração do seu resultado está relacionada à identificação de anticorpos IgG produzidos para reconhecer o domínio de ligação ao receptor (DLR) da proteína *Spike* do vírus (ABBOTT, 2020).

A utilização de dois kits comerciais diferentes durante a pesquisa se deu ao fato da variação na disponibilidade de exames para o diagnóstico da COVID-19 durante a pandemia. Algumas amostras foram analisadas com os dois ensaios, sendo essas utilizadas para análise do primeiro semestre dos anos de 2020 e 2021. As análises com a população de 2021 foram realizadas apenas com os dados do *kit* SARS-CoV-2 IgG II Quant.

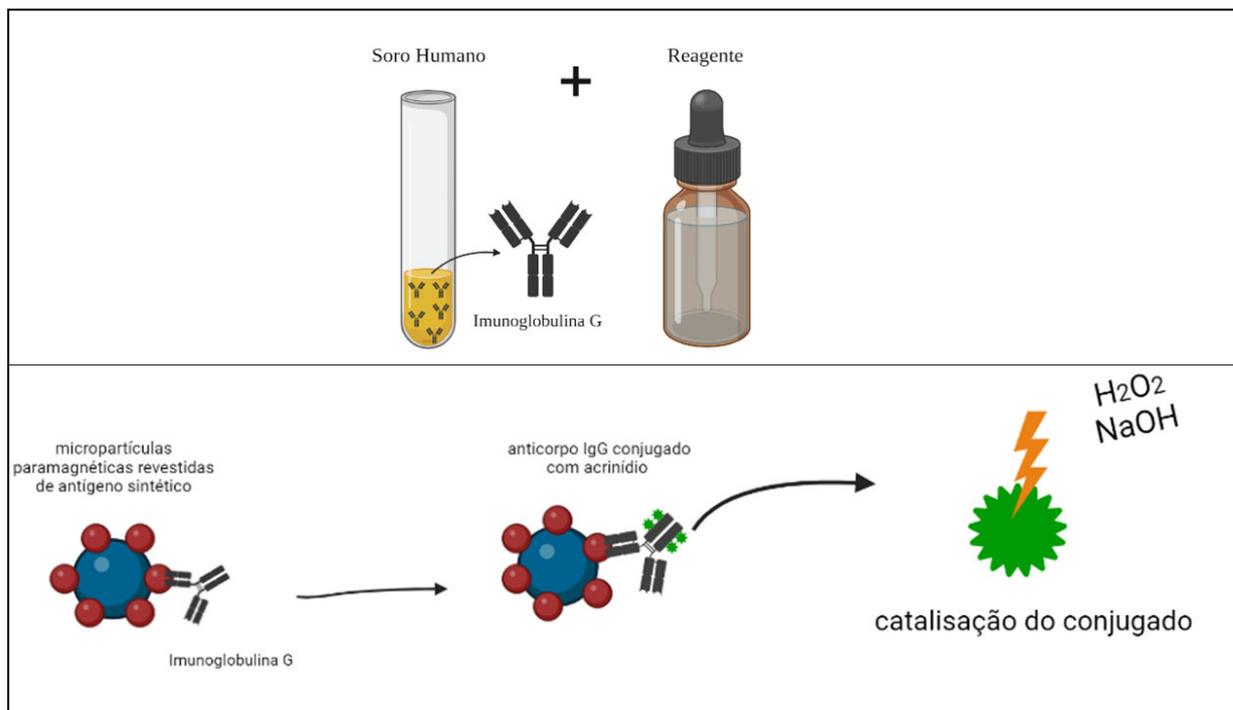
3.5.1 Mecanismo dos ensaios quimioluminescentes de micropartículas (CMIA)

A testagem das amostras é automatizada e realizada no equipamento *Architect I2000/Allinity*, por meio da detecção da combinação entre os anticorpos e o diluente do ensaio, adquirido junto ao restante do *kit* comercial.

Primeiramente, os anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 da amostra de soro humano se ligam às micropartículas revestidas pelo antígeno sintético do ensaio. Após uma lavagem, os conjugados marcados com acrinídeo se ligam aos anticorpos, com o objetivo de criar uma mistura de reação para a próxima etapa. Em seguida, são adicionadas a solução pré-ativadora (frequentemente utilizado peróxido de hidrogênio) e a solução ativadora (frequentemente utilizado hidróxido de sódio) para catalisar a reação de quimioluminescência. A partir da hidrólise química do acrinídeo, são liberados fótons que são capturados pelo equipamento.

Este gera uma relação direta entre a quantidade de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 na amostra e o nível unidade de luz relativa (ULR) detectada pelo sistema, conforme abordado na Figura 4.

Figura 4 – Representação do imunoenensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA) para a análise da detecção e titulação de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 nas amostras de soro humano.



Fonte: elaborado pela autora.

3.5.2 Interpretação dos resultados

Para que seja feita uma análise correta dos resultados obtidos, ajustes na interpretação dos dados foram realizados. A unidade de resultado no ensaio anti-N (SARS-CoV-II anti-N Quant Reagent kit) é o Index, que se refere à razão da intensidade do sinal dividido pelo valor de referência de corte, também conhecido como *S/C* (*Signal-to-Cutoff ratio*). O valor de corte, recomendado pelo fabricante, possui valor de 1,4 Index (*S/C*), então valores maiores são considerados positivos, enquanto valores menores que 1,4 são considerados negativos.

Já o ensaio anti-S (SARS-CoV-2 IgG II Quant kit) possui valor de corte de 50 AU/mL, uma diferente unidade de resultado. Seus resultados com valores maiores que 50 AU/mL são considerados positivos, enquanto valores menores são negativos.

Segundo ABE *et al.* (2022), a realização de uma análise qualitativa entre os ensaios anti-N e anti-S, auxilia no entendimento da infecção e da imunidade humoral ao vírus SARS-

CoV-2, sendo uma boa estratégia para estudos de vacinas mais eficientes. Assim, para minimização do efeito tendencioso nos resultados, as análises com viés quantitativo foram feitas separadamente. Assim, no ensaio anti-N, foi realizada uma padronização já descrita na literatura. WHILTAKER *et al.* (2022) justificam a modificação na interpretação dos resultados a partir da existência de uma área de equívoco que o ensaio pode assumir durante sua leitura.

Sendo assim, prosseguimos as análises separando os resultados do ensaio anti-N em 4 grupos. Os valores de resultados com Index menor que 0,5 são considerados negativos, enquanto os resultados com Index entre 0,5 e 1,4 são considerados possíveis positivos (PP), devido a faixa de equívoco. Os valores de Index sabidamente positivos, a partir da recomendação do fabricante, foram divididos em dois grupos: 1,5 a 5,78 são resultados baixo positivo (BP) e maiores de 5,79 são potentemente neutralizantes (PN).

3.6 Produção de bioarquivos das amostras

Após o processamento das amostras, realizou-se a confecção de um repositório de contraprovas (Figura 3 – etapa 4). Alíquotas de até 1,5 mL do material biológico de cada amostra são feitas em microtubos de criopreservação que possuem a respectiva identificação da amostra, além da data de coleta e o tipo de amostra armazenada. As alíquotas são armazenadas em caixas de criotubos devidamente identificadas com um código QR associado a um mapa de identificação da posição de cada amostra. As caixas são mantidas em *freezers* a -30°C , servindo como fonte para futuros testes adicionais.

3.7 Análise Estatística

As amostras tiveram suas análises descritivas quantitativas inferidas pelo software STATA, versão 14.2, no qual utilizou-se *scripts* para a realização dos testes estatísticos (Figura 3 – etapa 5). Para a correlação de duas variáveis, foi aplicado o teste de X^2 de Pearson. No caso de não normalidade dos dados, foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal Wallis e análise da mediana, quando apropriado. Os gráficos foram gerados utilizando os softwares Power BI e R.

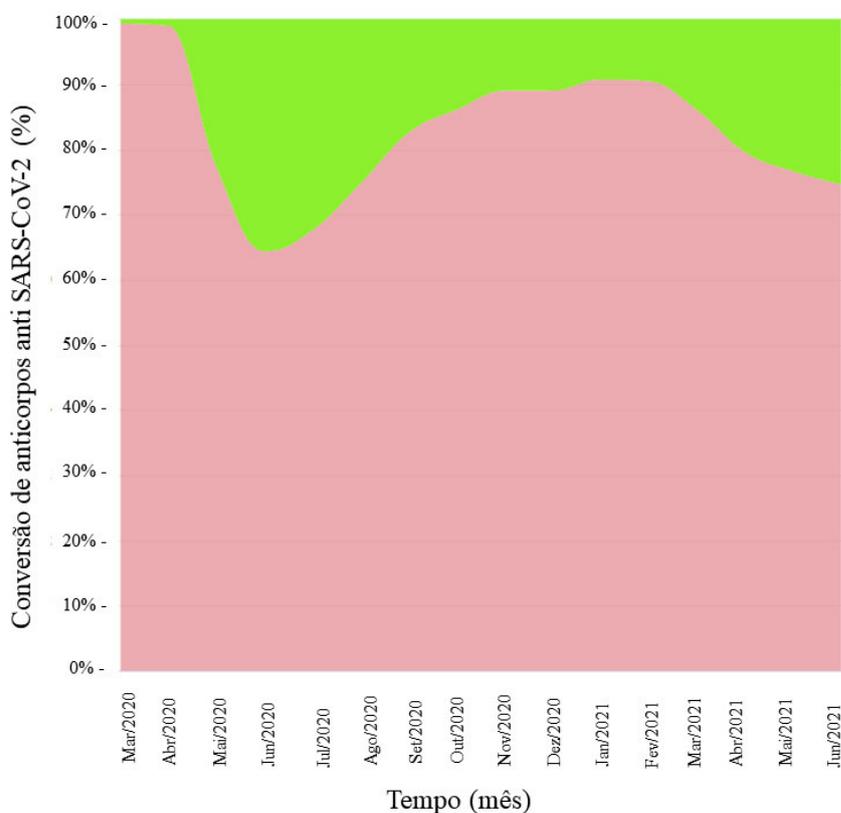
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Amostras de 18.211 doadores de sangue da RMF entre março de 2020 e outubro de 2021 foram analisadas com o objetivo de investigar a taxa de soroconversão de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 na população de doadores sanguíneos. Para tal investigação, destaca-se que o pico de soroconversão de anticorpos IgG tem um padrão de observação mais tardio do que os picos de casos confirmados. Esse acontecimento se deve ao fato da soroconversão, na maioria dos pacientes de COVID-19, ocorrer entre 7 e 14 dias após o início dos sintomas (VABRET, 2020).

4.1 Início da resposta primária ao SARS-CoV-2

Data-se do final do mês de fevereiro de 2020, os primeiros casos de COVID-19 nos estados brasileiros. Dessa forma, o início da detecção de IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue pôde ser constatado em março de 2020, como pode ser visto no gráfico 1, caracterizando, assim, uma resposta inicial à exposição da população ao vírus.

Gráfico 1 – Soroconversão de anticorpos anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da Região Metropolitana de Fortaleza entre março de 2020 e junho de 2021.



Fonte: elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jeronimo.

As semanas epidemiológicas seguintes aos primeiros casos de COVID-19 foram caracterizadas pelo aumento no número de casos confirmados. Segundo o Portal de Transparência da Saúde do Estado do Ceará, IntegraSUS, em maio de 2020 o estado atingiu um pico no número de casos confirmados, com mais de 10 mil casos por dia (CEARÁ, 2022). Esse aumento no número de pessoas infectadas com o SARS-CoV-2 sugere que o vírus teve uma maior taxa de transmissão pela população durante esse período, resultando, assim, em um aumento na parcela de pessoas expostas ao vírus. Esse evento também causou um aumento na taxa de ataque do vírus na população. Isso se refere ao efeito de primeiro contato de uma população com um patógeno (ZHANG, 2020). Desse modo, observa-se que, em junho de 2020, houve um aumento no número de doadores com resultados positivos para a soroconversão de anticorpos IgG anti-S do SARS-CoV-2, inferindo, desta maneira, que houve um maior número de indivíduos que tiveram uma prévia exposição ao vírus.

Até o início de 2021, o percentual de doadores que soroconverteram anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 foi reduzido. Acredita-se que essa diminuição possa estar relacionada a meia-vida que os anticorpos possuem, visto que as imunoglobulinas de classe G anti SARS-CoV-2 possuem uma meia-vida dinâmica e sofrem uma queda de seus níveis após, em média, 100 dias. Esse declínio da resposta humoral ao longo do tempo já foi relatado em ADAMS (2020), GUDBJARTSSON (2020) e LUMLEY (2021).

Segundo HARRIS (2021), a reincidência de infecções de outros coronavírus sazonais ocorreram após 12 meses de seu contato prévio, resultado do decaimento da taxa de anticorpos específicos para os vírus. Acredita-se que esse fenômeno é comum aos coronavírus, devido as suas similaridades genéticas (HARRIS, 2021). Além disso, estudos retratam uma queda mais expressiva nos níveis de IgG anti SARS-CoV-2 em casos assintomáticos e em sintomáticos com sintomas leves (LONG, 2020) (LUMLEY, 2021), uma das hipóteses levantadas para a população de doadores de sangue.

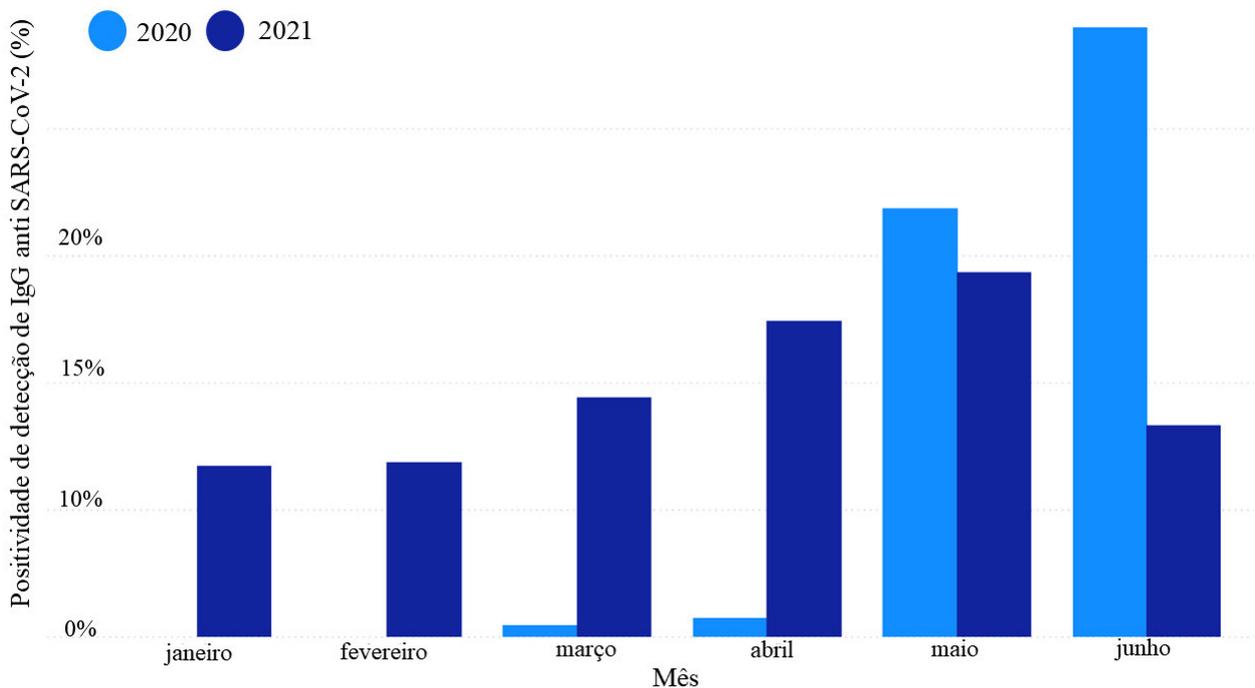
Contudo, este trabalho não é capaz de mensurar quantitativamente o momento de declínio inicial da meia-vida de anticorpos neutralizantes de IgG anti SARS-CoV-2. Por isso, ao analisar a literatura já descrita sobre a meia-vida desses anticorpos, é possível constatar que existe um tempo de, em média, três meses até o início do declínio nas taxas de anticorpos IgG. Essa hipótese responderia a uma enfática redução no percentual de doadores soroconvertidos em um período de 6 meses (Gráfico 2), ao comparar os dados de soroprevalência de IgG anti SARS-CoV-2 em junho de 2020 e janeiro de 2021.

Assim como os níveis de IgG da população previamente exposta possam ter diminuído,

vale ressaltar também a possibilidade de terem acontecido escapes imunológicos. Sabe-se que muitas das mutações genéticas do vírus, principalmente na proteína S, podem resultar em escapes do sistema imunológico que com o passar do tempo, podem tornar apto a capacidade do vírus de replicar-se novamente, contribuindo para o surgimento de novas ondas de transmissão e de infecção (QIANQIAN LI *et al.*, 2021).

Nos meses seguintes de 2021, a taxa de soroprevalência em doadores aumentou. Com isso, gerou-se um pico de detecção de resultados positivos, o qual permaneceu em níveis mais estáveis, sem discrepâncias. Além disso, outros fatores precisam ser considerados para a análise da soroprevalência de IgG anti SARS-CoV-2 em 2021, como a ascensão de novas variantes do vírus, o início do calendário de vacinação contra a COVID-19 no Brasil e a flexibilização das medidas de proteção adotadas pelo governo.

Gráfico 2 – Comparação do percentual da soropositividade de anticorpos anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue nos primeiros semestres de 2020 e 2021.



Fonte: elaborado por Antônio Lucas Delerino.

4.2 Soroprevalência dos doadores de acordo com o perfil sociodemográfico em 2020 e 2021

O perfil do doador com maior soropositividade para IgG anti SARS-CoV-2 entre 2020 e 2021 é composto por indivíduos do sexo masculino (61,43%) e da faixa etária entre 21 e 30 anos (37%). Indivíduos do sexo masculino também possuem a maior taxa de doadores sabidamente positivos (3,19% de potentemente neutralizantes e 14,02% de baixo positivo) e de doadores possivelmente positivos (10,39%) (Tabela 2). Essas categorias foram designadas pelos cut-off pré-estabelecidos.

De acordo com o 9º Boletim de Produção Hemoterápica – Hemoprod, em 2020, 56% dos doadores brasileiros foram do sexo masculino (ANVISA, 2022). Esta informação, já observada em SANTOS *et al.* (2013) e SANTOS *et al.* (2018), pode nos sugerir que a maior taxa de positivos nessa categoria pode estar, então, relacionada com o maior número de doadores serem do sexo masculino. Segundo dados do IntegraSUS, houve uma maior prevalência de número de casos confirmados em indivíduos do sexo feminino (54,76%) do que do sexo masculino (45,24%), indicando, assim, não haver um maior nível de exposição e contágio por indivíduos masculinos. Não foi considerada estatisticamente significativa a diferença na prevalência dos index entre os grupos masculino e feminino ($p < 0,0001$).

Tabela 2 – Percentual de doadores de sangue divididos pelo sexo e em 4 grupos de acordo com os cut-off previamente estabelecidos.

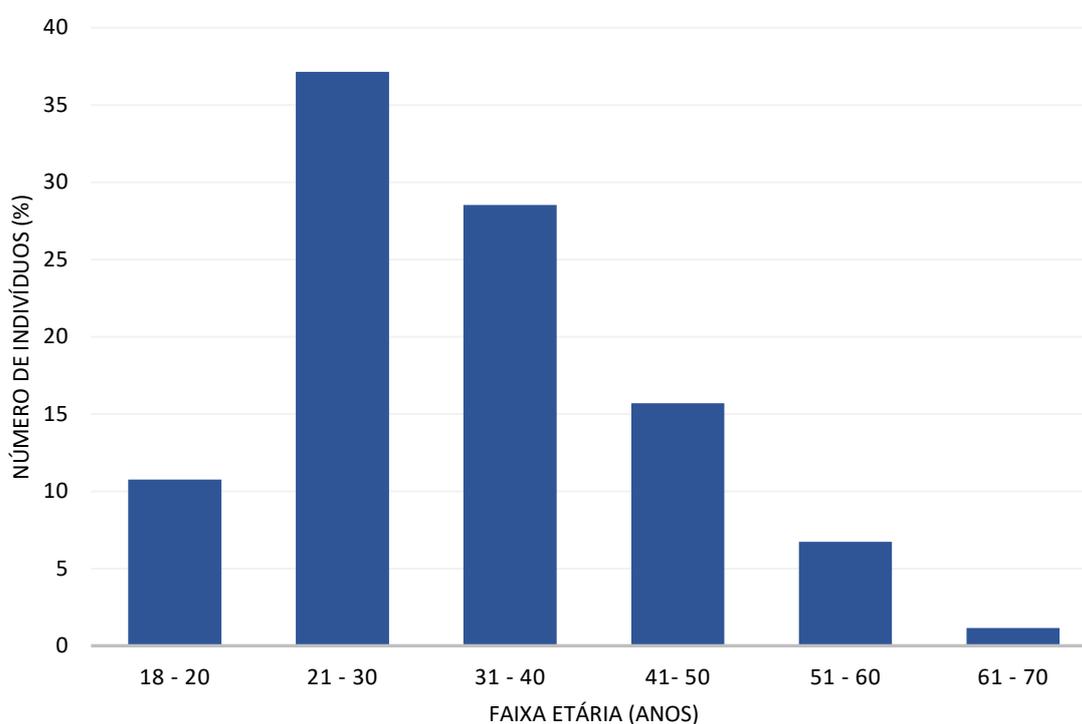
Potentemente Neutralizantes (PN)		Baixo Positivo (BP)		Possível Positivo (PP)		Negativo (N)	
Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
2,14%	3,19%	11,32%	14,02%	9,63%	10,39%	76,9%	72,41%

Fonte: elaborado pelo autor.

Diversos inquéritos sorológicos foram realizados em diferentes países, a exemplo de POLLÁN (2020) na Espanha e WHITAKER (2022) na Inglaterra. Até o momento, não há estudos que discorrem sobre a prevalência sorológica em populações que demonstram diferença estatística entre os sexos.

Em relação às faixas etárias soro predominantes, destacam-se os doadores de 21 a 30 anos (37,15%) e 31 a 40 anos (28,53%), como evidenciado no gráfico 3. Acredita-se que a predominância nessa faixa etária está relacionada ao fato de coincidir com a faixa etária predominante de doadores de sangue em hemocentros (ANVISA, 2022), limitando, assim, nossa amostragem. Além disso, é a faixa etária mais economicamente ativa, o que nos leva a sugerir uma maior resistência às medidas de isolamento social adotadas pelo governo.

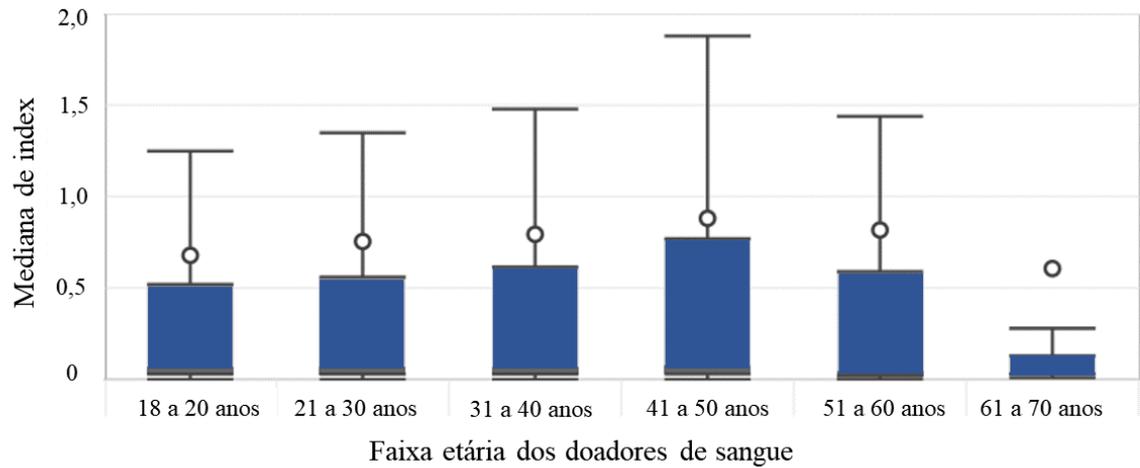
Gráfico 3 – Percentual da soropositividade de doadores de sangue por faixa etária entre 2020 e 2021.



Fonte: elaborado por Antônio Lucas Delerino.

Porém, ao traçar a mediana dos resultados em cada faixa etária definida no estudo (gráfico 4), verifica-se uma maior dispersão dos valores de index em doadores que têm entre 41 e 50 anos do que na faixa de maior soroprevalência (21 a 30 anos). Além disso, observa-se que a faixa etária de 61 a 70 anos resultou nos indivíduos com maior discrepância do valor de index, porém, é necessário compreender que não há uma considerável representatividade desse grupo entre os doadores de sangue, para que assim, possa ser feito inferências.

Gráfico 4 – Relação da mediana dos index de anticorpos IgG anti-N de SARS-CoV-2 e as faixas etárias dos doadores de sangue da RMF em 2020 e 2021.

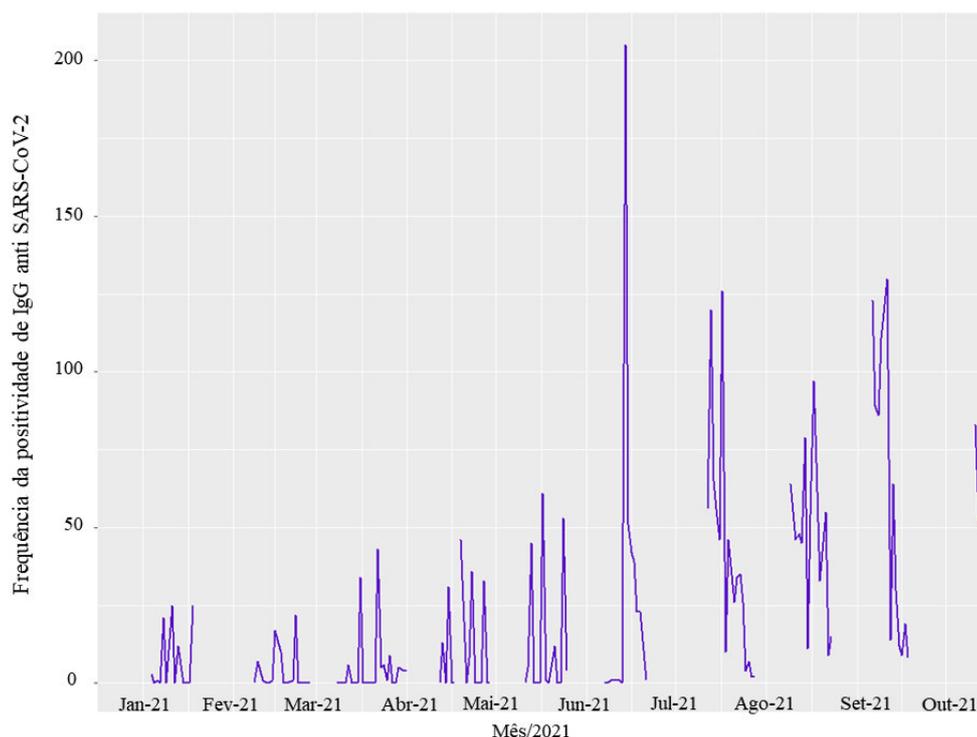


Fonte: elaborado por Antônio Lucas Delerino.

4.3 Prevalência sorológica no ano de 2021

Entre os meses de janeiro e outubro de 2021, 46,84% dos doadores de sangue (n = 9.690) da Região Metropolitana de Fortaleza obtiveram resultados positivos para a detecção de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2. A taxa de soroconversão em 2021 na RMF foi maior que a observada em 2020 (15,9%) por JUNIOR *et al.*, (2021). Tal diferença pode estar relacionada ao surgimento e à proliferação de variantes do vírus, além do início do calendário de vacinação contra a COVID-19 em 2021. Observa-se também que a frequência da positividade em 2021 variou entre os meses, sendo observado um acentuado pico entre junho e julho de 2021, seguido de uma breve estabilidade nos níveis de detecção a partir do mês de agosto de 2021 (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Prevalência da positividade sorológica de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da RMF entre janeiro de 2021 e outubro de 2021.



Fonte: elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jeronimo.

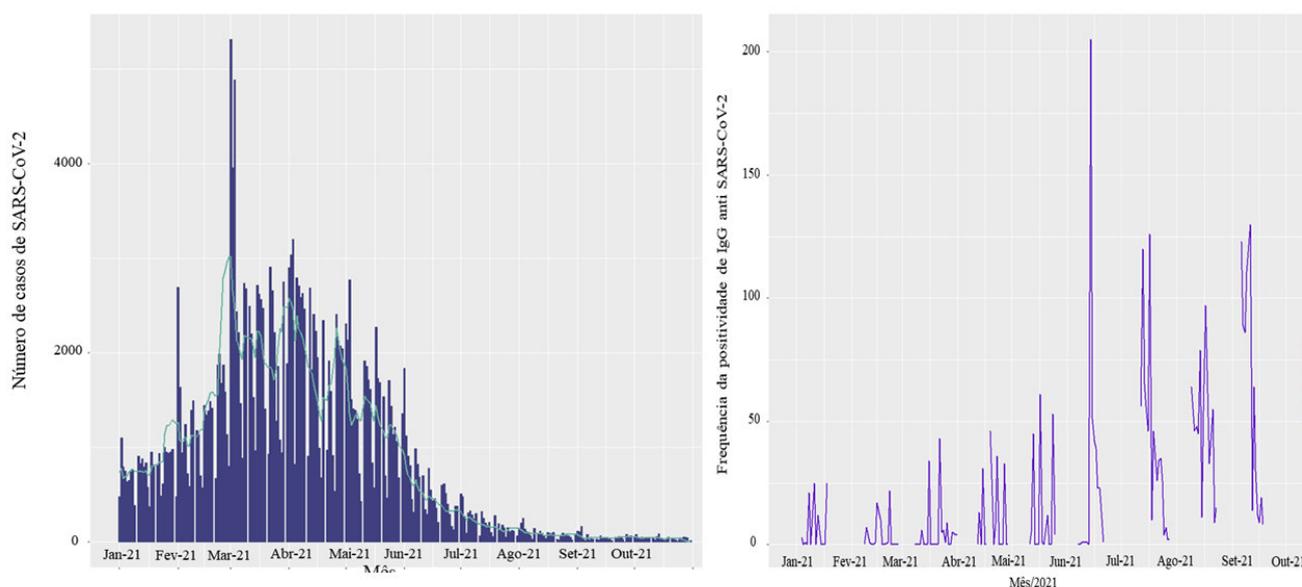
Tendo em vista as discussões já feitas anteriormente sobre o decaimento de meia-vida de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2, o ano de 2021 iniciou-se com uma prevalência sorológica mais branda que a observada em junho de 2020 (gráfico 1). Importante ressaltar que o calendário de vacinação contra a COVID-19 iniciou-se no final de janeiro de 2021, com

o principal público-alvo sendo de profissionais da saúde, que faziam parte da linha de frente da pandemia, e idosos com mais de 75 anos. Não há uma mudança significativa na soropositividade entre os primeiros meses de 2021, tendo em vista que a faixa etária predominante do perfil dos doadores de sangue (entre 21 e 40 anos) só entraria como público-alvo da vacinação em meados de maio e junho de 2021 (CEARÁ, 2021).

Segundo dados do IntegraSUS, na última semana de fevereiro, somava-se um total de 19.857 casos de COVID-19 na RMF. Desde esse período, segundo o Laboratório de Vigilância Genômica da Fiocruz Ceará (Figura 2), a maioria das amostras de casos de COVID-19 eram sequenciadas e classificadas como VOC Gama. Por isso, infere-se que o aumento observado nas próximas semanas, caracterizando uma nova onda de casos confirmados no estado do Ceará, pode estar relacionado com a maior capacidade de transmissão e escape imunológico que a variante Gama possui (NAVECA, 2021).

No gráfico 6, compara-se o número de casos de COVID-19 no estado do Ceará e a prevalência da positividade sorológica de IgG em doadores de sangue. Com a nova onda de casos confirmados, resultando em uma maior parcela da população que foi exposta ao vírus, além do avanço do calendário de vacinação (gráfico 7), em junho de 2021 observa-se um pico de soropositividade de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue.

Gráfico 6 – Comparação entre o número de casos de COVID-19 no estado do Ceará e a prevalência da positividade sorológica de anticorpos IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da RMF, no período de janeiro de 2021 e outubro de 2021.

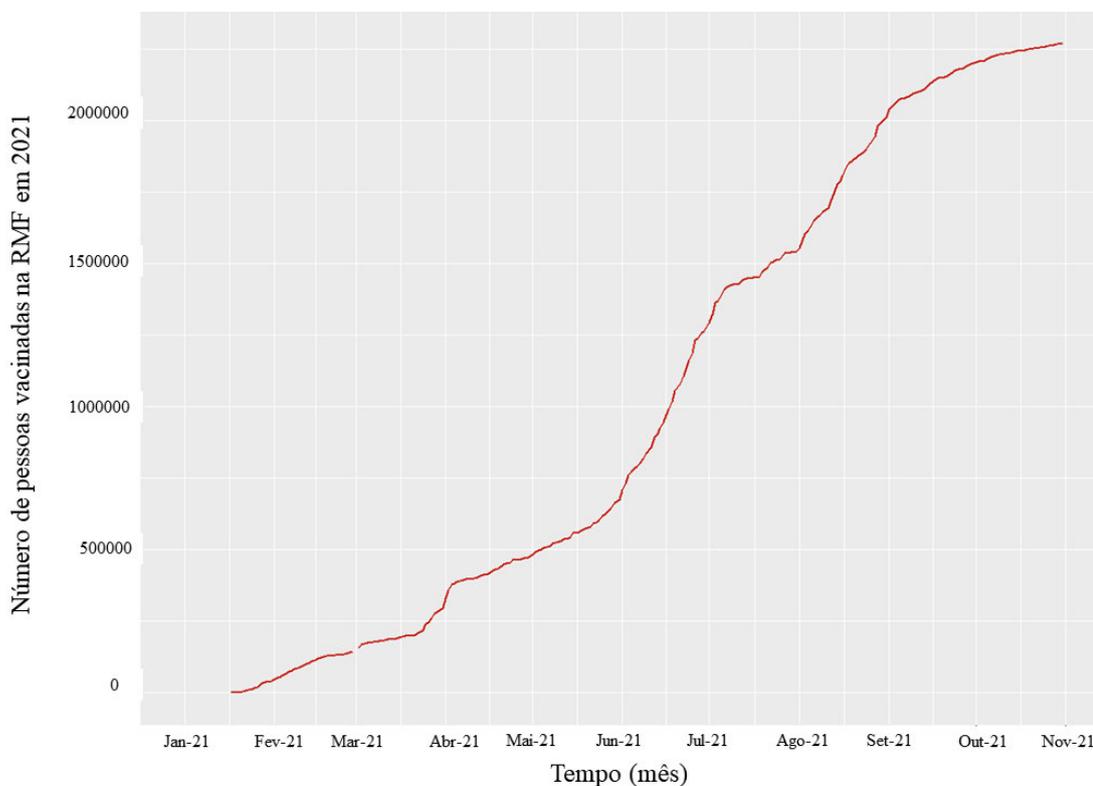


Fonte: elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jeronimo.

Além disso, destaca-se que os meses de março e abril de 2021, período referente ao maior número de casos confirmados da VOC Gama, possuem um padrão diferente dos meses de alta nos números de casos da VOC Delta (julho e agosto de 2021), no qual não possuiu um crescimento singular. Acredita-se que, devido à extensa disseminação da variante Gama nos meses de março e abril de 2021, e ao programa de vacinação contra a COVID-19, a população pode ter adquirido uma melhor resposta ao patógeno, e então, ao ocorrer a ascensão da VOC Delta no estado, seu impacto foi menor do que os dados registrados em outros países, como os Estados Unidos, no qual a variante foi responsável por um surto de casos nas escolas primárias e secundárias do país (SHIEHZADEGAN *et al.*, 2021).

Um fator chave para o aumento da resposta humoral da população foi o programa de vacinação iniciado em janeiro de 2021. No gráfico 7, constata-se que o número de pessoas vacinadas contra a COVID-19 na RMF em 2021 desenvolveu-se progressivamente, auxiliando no fortalecimento da imunização da população, visto que a vacinação pode evitar o agravamento de quadros clínicos, diminuindo taxas de hospitalizações e óbitos pela infecção (AMIRTHALINGAM, 2021).

Gráfico 7 – Gráfico com o número de pessoas vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 na Região Metropolitana de Fortaleza (RMF) entre janeiro e outubro de 2021.



Fonte: elaborado por Pedro Miguel Carneiro Jeronimo.

Visto que a faixa etária predominante dos doadores de sangue no estado do Ceará é de indivíduos entre 21 e 40 anos, é consistente observar o período de vacinação dessa categoria para inferirmos sua relação com a soroprevalência de IgG anti SARS-CoV-2. Porém, não é possível compreendermos uma relação direta entre o período de uma única fase do cronograma de vacinação, elaborado pela Secretaria de Saúde do estado, e a faixa etária predominante de doadores de sangue, em virtude desse grupo de indivíduos possuir ocupações heterogêneas, podendo ter sido ou não priorizado durante as etapas de vacinação.

Apesar disso, pode-se inferir o início da vacinação do 4º grupo prioritário, composto por principalmente indivíduos jovens, como profissionais da educação e trabalhadores de transporte, como um coerente período para a realização dessa análise no presente estudo. Data-se que a 4ª fase da vacinação contra a COVID-19 iniciou-se no final de maio de 2021 (FORTALEZA, 2021). Por ser a faixa etária de indivíduos jovens e mais ativos na população, verifica-se que a curva do número de pessoas vacinadas progride bem (gráfico 7), respaldando que a faixa etária de 21 a 40 anos é bastante representativa na população (IBGE, 2018).

Desse modo, analisando a soropositividade no período de agosto a outubro de 2021 e a continuidade da vacinação da faixa etária predominante de doadores de sangue, infere-se que, após o início da vacinação, é observado uma breve estabilização dos níveis de soroconversão de IgG anti SARS-CoV-2 (gráfico 6), além de uma diminuição no número de casos confirmados de COVID-19.

5 CONCLUSÃO

Estudos soropidemiológicos contra a COVID-19 são ferramentas fundamentais para uma melhor compreensão da proporção da população exposta ao SARS-CoV-2, além de fornecer informações sobre a resposta imunológica motivada pelo contato com o vírus. Entre os resultados obtidos, caracterizou-se o perfil de doadores de sangue mais soroprevalentes para IgG anti SARS-CoV-2, os indivíduos do sexo masculino na faixa etária entre 21 e 40 anos. Em relação a vigilância dos níveis de soroprevalência de IgG anti SARS-CoV-2 em doadores de sangue da RMF, conclui-se que, durante o primeiro semestre de 2020, ocorreu um aumento na taxa de ataque do vírus na população, seguida de um declínio na taxa de soroconversão, sugerindo uma redução na meia-vida das imunoglobulinas de classe G anti SARS-CoV-2.

Além disso, diversos eventos influenciaram o nível de soroconversão em 2021, como o início do calendário de vacinação contra a COVID-19 e a ascensão de novas variantes do SARS-CoV-2, que, em virtude de suas mutações genéticas, caracterizaram-se por uma maior capacidade de transmissão e escape imunológico. As duas variantes predominantes em 2021 no Ceará, VOC Gama e VOC Delta, tiveram padrões de disseminação diferentes, resultado de uma prévia imunidade adquirida pela população, como a continuidade do calendário vacinal, que pode ter estabilizado os níveis de soroconversão de IgG anti SARS-CoV-2, além de uma diminuição no número de casos da doença.

REFERÊNCIAS

ABBOTT. **SARS-CoV-2 IgG II Quant: for use with architect system**. 2020. Disponível em: <https://s3.amazonaws.com/s3.privatecoronavirustests.com/content/pages/Quantitative.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2022.

ABE, Kento T.; RATHOD, Bhavisha; COLWILL, Karen; GINGRAS, Anne-Claude; TUIE, Ashleigh; ROBBINS, Ninette F.; ORJUELA, Guillermo; JENKINS, Craig; CONROD, Valerie; YI, Qi-Long. A Qualitative Comparison of the Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay against Commonly Used Canadian SARS-CoV-2 Enzyme Immunoassays in Blood Donor Retention Specimens, April 2020 to March 2021. **Microbiology Spectrum**, [S.L.], v. 10, n. 3, 29 jun. 2022. American Society for Microbiology.

ADAMS, Emily R.; AINSWORTH, Mark; ANAND, Rekha; ANDERSSON, Monique I.; AUCKLAND, Kathryn; BAILLIE, J. Kenneth; BARNES, Eleanor; BEER, Sally; BELL, John I.; BERRY, Tamsin. Antibody testing for COVID-19: a report from the national covid scientific advisory panel. **Wellcome Open Research**, [S.L.], v. 5, p. 139, 11 jun. 2020. F1000 Research Ltd. <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15927.1>.

AMIRTHALINGAM, Gayatri; BERNAL, Jamie Lopez; ANDREWS, Nick J.; WHITAKER, Heather; GOWER, Charlotte; STOWE, Julia; TESSIER, Elise; SUBBARAO, Sathyavani; IRELAND, Georgina; BAAWUAH, Frances. Serological responses and vaccine effectiveness for extended COVID-19 vaccine schedules in England. **Nature Communications**, [S.L.], v. 12, n. 1, dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-27410-5>.

ANDERSEN, Kristian G.; RAMBAUT, Andrew; LIPKIN, W. Ian; HOLMES, Edward C.; GARRY, Robert F.. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 450-452, 17 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Doação de sangue**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue>. Acesso em: 17 out. 2022.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Relatórios de produção hemoterápica - Hemoprod**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/producao-e-avaliacao-de-servicos-de-hemoterapia>. Acesso em: 17 out. 2022.

CEARÁ, Secretaria da Saúde. **Boletim Epidemiológico Nº 26, de 22 de julho de 2021**. Doença pelo novo Coronavírus. SESA, 2021. 34p. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/project/boletim-epidemiologico-no-26-de-22-de-julho-de-2021/>. Acesso em: 19 out. 2022.

CEARÁ, Secretaria da Saúde. **Boletim Epidemiológico Nº 32, de 18 de outubro de 2021**. Doença pelo novo Coronavírus. SESA, 2021. 28p. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/project/boletim-epidemiologico-no-32-de-18-de-outubro-de-2021/>. Acesso em: 19 out. 2022.

CEARÁ. SECRETARIA DE SAÚDE. **IntegraSUS**: indicadores coronavírus: cenário epidemiológico. Indicadores coronavírus: cenário epidemiológico. Disponível em: <https://integrasus.saude.ce.gov.br/#/indicadores/indicadores-coronavirus/cenario-epidemiologico-covid-19?modoExibicao=painel>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CEARÁ. SECRETARIA DE SAÚDE. **Plano de Operacionalização para Vacinação contra a COVID-19**. Disponível em: https://coronavirus.ceara.gov.br/wp-content/uploads/2021/12/PLANO_OPERACIONALIZACAO_VACINA_14_20122021.pdf. Acesso em: 17 out. 2022.

DURATION of SARS-CoV-2 sero-positivity in a large longitudinal sero-surveillance cohort: the COVID-19 Community Research Partnership. the COVID-19 Community Research Partnership. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-11, 30 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06517-6>.

ESTATÍSTICA, Instituto Brasileiro de Geografia e. **DTB - Divisão Territorial Brasileira**. IBGE, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/23701-divisao-territorial-brasileira.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 26 out. 2022.

FERRANTE, Lucas; STEINMETZ, Wilhelm Alexander; ALMEIDA, Alexandre Celestino Leite; LEÃO, Jeremias; VASSÃO, Ruth Camargo; TUPINAMBÁS, Unai; FEARNSTIDE, Philip Martin; DUCZMAL, Luiz Henrique. Brazil's policies condemn Amazonia to a second wave of COVID-19. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 1315-1315, 7 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1026-x>.

GRÄF, Tiago; BELLO, Gonzalo; VENAS, Taina Moreira Martins; PEREIRA, Elisa Cavalcante; PAIXÃO, Anna Carolina Dias; APPOLINARIO, Luciana Reis; LOPES, Renata Serrano; MENDONÇA, Ana Carolina da Fonseca; ROCHA, Alice Sampaio Barreto da; MOTTA, Fernando Couto. Identification of a novel SARS-CoV-2 P.1 sub-lineage in Brazil provides new insights about the mechanisms of emergence of variants of concern. **Virus Evolution**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 1-10, 1 set. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ve/veab091>.

GUDBJARTSSON, Daniel F.; NORDDAHL, Gudmundur L.; MELSTED, Pall; GUNNARSDOTTIR, Kristbjorg; HOLM, Hilma; EYTHORSSON, Elias; ARNTHORSSON, Asgeir O.; HELGASON, Dadi; BJARNADOTTIR, Kristbjorg; INGVARSSON, Ragnar F.. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 18, p. 1724-1734, 29 out. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2026116>.

HARRIS, Ross J.; WHITAKER, Heather J.; ANDREWS, Nick J.; AIANO, Felicity; AMIN-CHOWDHURY, Zahin; FLOOD, Jessica; BORROW, Ray; LINLEY, Ezra; AHMAD, Shazaad; STAPLEY, Lorraine. Serological surveillance of SARS-CoV-2: six-month trends and antibody response in a cohort of public health workers. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 82, n. 5, p. 162-169, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.03.015>.

LANCET, The. COVID-19 in Brazil: so what?. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10235, p. 1461, maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31095-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31095-3).

LEE, Cheryl Yi-Pin; LIN, Raymond T. P.; RENIA, Laurent; NG, Lisa F. P.. Serological Approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 11, p. 11-879, 24 abr. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>.

LETKO, Michael; MARZI, Andrea; MUNSTER, Vincent. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 562-569, 24 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>.

LI, Qianqian; NIE, Jianhui; WU, Jiajing; ZHANG, Li; DING, Ruxia; WANG, Haixin; ZHANG, Yue; LI, Tao; LIU, Shuo; ZHANG, Mengyi. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. **Cell**, [S.L.], v. 184, n. 9, p. 2362-2371, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042>.

LONG, Quan-Xin; TANG, Xiao-Jun; SHI, Qiu-Lin; LI, Qin; DENG, Hai-Jun; YUAN, Jun; HU, Jie-Li; XU, Wei; ZHANG, Yong; LV, Fa-Jin. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 8, p. 1200-1204, 18 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.

LUMLEY, Sheila F; WEI, Jia; O'DONNELL, Denise; STOESSER, Nicole e; MATTHEWS, Philippa C; HOWARTH, Alison; HATCH, Stephanie B; MARSDEN, Brian D; COX, Stuart; JAMES, Tim. The Duration, Dynamics, and Determinants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Responses in Individual Healthcare Workers. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 699-709, 6 jan. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab004>.

LUMLEY, Sheila F.; O'DONNELL, Denise; STOESSER, Nicole E.; MATTHEWS, Philippa C.; HOWARTH, Alison; HATCH, Stephanie B.; MARSDEN, Brian D.; COX, Stuart; JAMES, Tim; WARREN, Fiona. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 6, p. 533-540, 11 fev. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2034545>.

MARSON, Fernando Augusto Lima. COVID-19 – 6 million cases worldwide and an overview of the diagnosis in Brazil: a tragedy to be announced. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 115113, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115113>.

Ministério da Saúde. **ANEXO IV - DO SANGUE, COMPONENTES E DERIVADOS**. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html#ANEXOIV. Acesso em: 17 out. 2022.

Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/sau/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/coronavirus/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contr-a-covid-19-pno-2a-edicao-com-isbn>. Acesso em: 17 out. 2022.

NAVECA, Felipe Gomes; NASCIMENTO, Valdinete; SOUZA, Victor Costa de; CORADO, André de Lima; NASCIMENTO, Fernanda; SILVA, George; COSTA, Ágatha; DUARTE, Débora; PESSOA, Karina; MEJÍA, Matilde. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 1230-1238, 25 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de; DUARTE, Elisete; FRANÇA, Giovanny Vinícius Araújo de; GARCIA, Leila Posenato. Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 1-8, maio 2020. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000200023>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/ress/a/KYNshrcc8MdQcZhgZzVChKd/?lang=pt>. Acesso em: 21 set. 2022.

ORELLANA, Jesem Douglas Yamall; CUNHA, Geraldo Marcelo da; MARRERO, Lihsieh; MOREIRA, Ronaldo Ismerio; LEITE, Iuri da Costa; HORTA, Bernardo Lessa. Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 1-16, 5 fev. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00259120>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/csp/a/TjDnrpmQBftqgNhtXYPL4Kx/?lang=pt>. Acesso em: 21 set. 2022.

POLLÁN, Marina; PÉREZ-GÓMEZ, Beatriz; PASTOR-BARRIUSO, Roberto; OTEO, Jesús; A HERNÁN, Miguel; PÉREZ-OLMEDA, Mayte; SANMARTÍN, Jose L; FERNÁNDEZ-GARCÍA, Aurora; CRUZ, Israel; LARREA, Nerea Fernández de. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. **The Lancet**, [S.L.], v. 396, n. 10250, p. 535-544, ago. 2020. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31483-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31483-5).

RASHID, Zetti Zainol. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. **Malaysian J Pathol**, Malásia, v. 42, n. 1, p. 13-21, abr. 2020. Disponível em:
<https://mjpath.org.my/2020/v42n1/COVID-19-serology.pdf>. Acesso em: 23 set. 2022.

SANTOS, Mariana Czerpicki. Prevalência e perfil de doadores de sangue realizadas pelo hemonúcleo de campo mourão-PR. **Saúde e Pesquisa**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 7-13, jan. 2013. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1848>. Acesso em: 31 out. 2022.

SANTOS, Renata Felício. Perfil etário dos doadores de sangue da unidade de coleta e transfusão “Dr. Marcio Curvo de Lima” polo de Rondonópolis, Mato Grosso em 2015. **Biodiversidade**, Rondonópolis, v. 17, n. 1, p. 153-164, 22 abr. 2018. Disponível em:
<https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/6543>. Acesso em: 31 out. 2022.

SAÚDE, Organização Pan-Americana da. **Histórico da pandemia de COVID-19**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 07 set. 2022.

SAÚDE, Organização Pan-Americana da. **OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>. Acesso em: 07 set. 2022.

SAÚDE, Organização Pan-Americana da. **OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>. Acesso em: 07 set. 2022.

SHIEHZADEGAN, Shayan; ALAGHEMAND, Nazanin; FOX, Michael; VENKETARAMAN, Vishwanath. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. **Clinics And Practice**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 778-784, 21 out. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/clinpract11040093>

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.** 2021. 110 f. TCC (Graduação) - Curso de Biotecnologia, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.

STONE, Mars; GERMANIO, Clara di; WRIGHT, David J; SULAEMAN, Hasan; DAVE, Honey; FINK, Rebecca V; NOTARI, Edward P; GREEN, Valerie; STRAUSS, Donna; KESSLER, Debbie. Use of US Blood Donors for National Serosurveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies: basis for an expanded national donor serosurveillance program. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 871-881, 10 jun. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab537>.

VABRET, Nicolas; BRITTON, Graham J.; GRUBER, Conor; HEGDE, Samarth; KIM, Joel; KUKSIN, Maria; LEVANTOVSKY, Rachel; MALLE, Louise; MOREIRA, Alvaro; PARK, Matthew D.. Immunology of COVID-19: current state of the science. **Immunity**, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 910-941, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.

WHITAKER, Heather; TSANG, Ruby S.M.; BUTTON, Elizabeth; ANDREWS, Nick; BYFORD, Rachel; BORROW, Ray; HOBBS, F.D. Richard; BROOKS, Tim; HOWSAM, Gary; BROWN, Kevin. Sociodemographic disparities in COVID-19 seroprevalence across England in the Oxford RCGP primary care sentinel network. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 84, n. 6, p. 814-824, jun. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.016>.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 199-213, 4 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>.

ZHANG, Xiaolei; MA, Renjun; WANG, Lin. Predicting turning point, duration and attack rate of COVID-19 outbreaks in major Western countries. **Chaos, Solitons & Fractals**, [S.L.], v. 135, p. 109829, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109829>.

ZHOU, Peng; YANG, Xing-Lou; WANG, Xian-Guang; HU, Ben; ZHANG, Lei; ZHANG, Wei; SI, Hao-Rui; ZHU, Yan; LI, Bei; HUANG, Chao-Lin. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, [S.L.], v. 579, n. 7798, p. 270-273, 3

