

Perfil sorológico da infecção pelo SARS-CoV-2 em profissionais de saúde de um Hospital Universitário Federal do Amazonas

Serological profile of SARS-CoV-2 infection in healthcare professionals at a Federal University Hospital of the Amazon

Tomi Yano Mallmann¹, Ellen Souza da Silva², Robério Rebouças da Silva³, Rosely Holanda da Silva Sanches⁴, Cleoneide Nóbrega da Silva⁵, Tatiana Campos de Oliveira⁵, Ernanda Raquel de Queirós Gonçalves de Souza e Fernandes⁶, Miharuru Maguinoria Matsuura Matos⁶

Mallmann, T.Y.; Silva, E.S.; Silva, R.R.; Sanches, R.H.S.; Silva, C.N.; Oliveira, T.C.; Fernandes, E.R.Q.G.s; Matos, M.M.M. Perfil sorológico da infecção pelo SARS-CoV-2 em profissionais de saúde de um Hospital Universitário Federal do Amazonas. *Serological profile of SARS-CoV-2 infection in healthcare professionals at a Federal University Hospital of the Amazon*. Rev HUGV (Manaus). 2021 dez-jan; v20(1):25-37.

RESUMO

Há uma grande preocupação em profissionais de saúde frente à infecção pelo SARS-CoV-2 devido sua alta infectividade e transmissibilidade e por estarem na linha de frente no combate ao novo vírus. Os testes sorológicos para COVID-19 identificam o nível de exposição e imunidade, por meio da detecção dos anticorpos IgM e/ou IgG no sangue dos indivíduos. No entanto, até o momento pouco se sabe sobre o delineamento dessa resposta imune. Este estudo teve como objetivo descrever o perfil imunológico, com relação à presença de anticorpos IgM e/ou IgG, nos profissionais de saúde do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo de profissionais de saúde, residentes médicos e multiprofissionais das áreas assistenciais, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas, da cidade de Manaus-AM, no período de abril de 2020 a março de 2021, de amostragem por conveniência, na análise dos resultados de Testes Rápidos para COVID-19 e das características sociodemográficas e clínicas, comparando entre os grupos de profissionais reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2, bem como a taxa de soroconversão e tempo de memória imunológica. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAM sob o nº 38542620.4.0000.5020. Neste estudo, foram avaliados 91 profissionais de saúde, sendo que 51 (56%) apresentaram positividade para Teste Rápido quanto a presença de anticorpos contra SARS-Cov2. O perfil imunológico mais encontrado foi do tipo IgM(+) e IgG(-) em 20 (39%) participantes. A maioria era do sexo feminino, na

faixa etária de 41 a 60 anos, da categoria de enfermagem, com escolaridade de especialização. A maioria trabalha em outro estabelecimento de saúde, com carga horária de 40 horas semanais. Houve diferença significativa quando avaliado a presença de sintomas com a reatividade dos testes rápidos para anticorpos ($p < 0,001$), sendo que 82% dos profissionais foram sintomáticos para COVID-19, com relato de fadiga (20%), tosse (15%), dor de garganta (13%), febre (12%) e anosmia (12%). O teste rápido de anticorpos apresentou relação estatisticamente significativa com o teste do RT-PCR ($p = 0,010$), mostrando que os testes foram concordantes e, se realizados no período de indicação, podem contribuir de forma mais assertiva na detecção do SARS-CoV-2 e diagnóstico da doença. Não se obteve dados significativos em relação a sexo, idade, profissão, escolaridade, se trabalha em outro estabelecimento de saúde, carga horária, tipagem e fator Rh sanguíneos, entre outros. Neste estudo, a taxa de soroconversão (59%) foi menor e o tempo de conversão foi maior quando comparados a outros estudos. Já o tempo de permanência de anticorpos (IgG) foi de duração menor ao relatado nas literaturas. Embora a pandemia pelo COVID19 imponha grande exposição dos profissionais de saúde, no presente estudo não foi encontrado um alto índice de soropositividade, conforme expectativa do cenário nacional. Apesar do número crescente de estudos relacionados a essa alteração, a produção do conhecimento na população do Amazonas ainda é escassa, sugerindo que novos estudos sejam realizados.

Palavras-chave: COVID-19; sorologia; imunocromatografia; anticorpos; profissionais de saúde.

¹ Graduando de Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (FM-UFAM)

² Graduando de Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas (FCF-UFAM)

³ Estatístico, Hospital Universitário Getúlio Vargas - UFAM/ EBSERH

⁴ Biomédica, Hospital Universitário Getúlio Vargas - UFAM/ EBSERH

⁵ Técnica de Laboratório, Hospital Universitário Getúlio Vargas - UFAM/ EBSERH

⁶ Farmacêutica-Bioquímica, Hospital Universitário Getúlio Vargas - UFAM/ EBSERH

Endereço para correspondência: Email: miharumatos@gmail.com, Rua Tomas de Vila Nova, nº 300, 4º andar, Prédio do HUGV, Centro, CEP: 69020-545- Manaus - Amazonas

ABSTRACT

There is a great concern of health professionals facing SARS-CoV-2 infection due to its high infectivity and transmissibility and because they are in the front line in the fight against the new virus. Serological tests for COVID-19 identify the level of exposure and immunity by detecting IgM and/or IgG antibodies in the blood of individuals. However, so far little is known about the design of this immune response. This study aimed to describe the immunological profile, in relation to the presence of IgM and/or IgG antibodies, in health professionals at the Getúlio Vargas University Hospital of the Federal University of Amazonas. This is an observational, retrospective and descriptive study of health professionals, medical residents and multidisciplinary care areas, attended at the Clinical Analysis Laboratory of the Getúlio Vargas University Hospital, in the city of Manaus-AM, in the period of April 2020 to March 2021, of convenience sampling, in the analysis of the results of Rapid Tests for COVID-19 and the sociodemographic and clinical characteristics, comparing between the groups of reagent and non-reactive professionals for SARS-CoV-2, as well as the rate of seroconversion and immunological memory time. The research project was approved by the UFAM ethics council under number 38542620.4.0000.5020. In this study, 91 health professionals were evaluated, and 51 (56%) were positive for the Rapid Test for the presence of antibodies against SARS-Cov2. The most common immunological profile was of the IgM(+) and IgG(-) type in 20 (39%) participants. Most were female, aged between 41 and 60 years, in the nursing category, with specialization education. Most work at another health facility, with a workload of 40 hours per week. There was a significant difference when evaluating the presence of symptoms with the reactivity of rapid tests for antibodies ($p < 0.001$), with 82% of professionals being symptomatic for COVID-19, with a report of fatigue (20%), cough (15%), sore throat (13%), fever (12%) and anosmia (12%). The rapid antibody test showed a statistically significant relationship with the RT-PCR test ($p = 0.010$), showing that the tests were in agreement and, if performed during the indication period, they can contribute more assertively in the detection of SARS-CoV-2 and diagnosis of the disease. No significant data were obtained in relation to sex, age, profession, education, working in another health facility, workload, blood typing and Rh factor, among others. In this study, the seroconversion rate (59%) was lower and the conversion time was longer when compared to other studies. The duration of antibody (IgG) permanence was shorter than that reported in the literature. Although the pandemic caused by COVID19 imposes great exposure on the part of health professionals, in the present study, a high rate of seropositivity was not found, as expected by the national scenario. Despite the growing number of studies related to this change, the production of knowledge in the population of Amazonas is still scarce, suggesting that further studies be carried out.

Keywords: COVID-19; serology; immunochromatography; antibodies; health professionals.

INTRODUÇÃO

Anova cepa do vírus causador da síndrome respiratória aguda grave pelo novo coronavírus,

conhecida como SARS-COV-2 ou 2019-nCoV, está sendo foco de várias pesquisas pelo mundo nos últimos meses e de grande impacto na sociedade em geral, na economia e, principalmente, na saúde pública, gerando preocupação entre profissionais da saúde.

Trata-se de uma doença que inicialmente se apresenta como uma simples síndrome gripal, mas que evolui frequentemente com febre, anosmia, ageusia, tosse seca, dor de garganta dispnéia, dores musculares, vertigem, cefaleia, náusea, vômitos, entre outros. Nos casos mais graves pode evoluir para a síndrome respiratória aguda grave levando à hipoxemia, choque séptico, acidose metabólica, coagulopatia e/ou até óbito (YI *et al.*, 2020).

O novo coronavírus foi reportado primeiramente em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, o qual progrediu e se tornou a infecção respiratória de grande relevância clínica (WANG *et al.*, 2020).

Ele era considerado como zoonose com quadro clínico brando e não letal em humanos, porém neste século já houve dois tipos altamente patogênicos: SARS-CoV e a MERS-CoV, na China em 2003 e na Arábia Saudita em 2012, respectivamente, que se espalharam por outros países causando preocupação devida sua alta morbimortalidade (PAULES; MARSTON; FAUCI, 2020).

Imunopatogênese

O novo coronavírus pertence à família Coronaviridae e ao gênero Betacoronavirus. Na classificação de Baltimore, pertence ao grupo IV, com genoma de 'RNA' de fita simples. A partícula viral é envelopada, com morfologia esférica, com 100 a 160 nm de diâmetro (ANDERSEN *et al.*, 2020).

Esse vírus possui uma proteína de superfície chamada spike (S) que se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) encontrada principalmente no trato respiratório inferior. Sua replicação ocorre com incorporação da membrana celular do hospedeiro e liberação do 'RNA' no citoplasma. Acontece a replicação do material genômico e produção de estruturas virais transportadas através de vesículas que se fundem à membrana celular liberando novos vírus (SEVAJOL *et al.*, 2014).

Como resposta imunológica, o hospedeiro age com resposta inata e adaptativa com síntese de diversas quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de macrófagos e granulócitos pró-inflamatórios. Acontece a ativação de células auxiliares, citotóxicas e células B essenciais no controle da replicação viral, limitando a disseminação do vírus, eliminação das células infectadas e regulação de danos teciduais (IVASHKIV; DONLIN, 2014).

Vários estudos sugerem a associação da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e os achados clínicos com uma tempestade de citocinas (CHEN *et al.*, 2020.^a).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito a partir do quadro clínico associado a exames laboratoriais e de imagem devendo ser suspeito qualquer caso de síndrome gripal, geralmente cursando com febre (temperatura de 37,5 °C ou mais) e sintomas respiratórios e/ou de garganta dentro de 14 dias. Considera-se indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre, mesmo que relatada, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou coriza ou dificuldade respiratória; também pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG), ou seja, síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ambiente ou sinais de cianose/hipoxemia como coloração azulada dos lábios ou rosto (BRASIL, 2020b).

O Ministério da Saúde considera confirmados os casos pelos critérios laboratorial e clínico-epidemiológico. Considera-se critério clínico-epidemiológico casos suspeitos de síndrome gripal ou SRAG com histórico de contato próximo, ou domiciliar, nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica. Consideram-se laboratoriais: a Biologia Molecular com a reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) para vírus SARS-CoV-2 e a Imunologia com o teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG em amostra coletada após o sétimo dia de início dos sintomas (BRASIL, 2020b).

Além disso, outros exames são considerados como cultura de sangue para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior e exames de imagem como Raio-X do tórax em pacientes com suspeita de pneumonia e Tomografia Computadorizada (TC) do tórax em pacientes com acometimento do trato respiratório inferior (BRASIL, 2020b).

A tomografia é o exame de imagem mais bem aceito na rotina diagnóstica de COVID-19 e com melhores detalhes que auxiliam no diagnóstico, podendo ter um valor preditivo até melhor que o RT-PCR (HOU *et al.*, 2019). Dos achados, podem-se observar opacificações progressivas, consolidação, edema intersticial, áreas com fibrose e broncogramas aéreos. É considerado um exame importante a ser feito precocemente, pois já pode-se observar alterações radiológicas nos estágios iniciais da doença, além disso, corrobora com vários achados laboratoriais (XIONG *et al.*, 2020).

Os exames de imagem se restringem a pacientes que chegam a procurar unidade de saúde presencialmente, dessa forma, a ampla variedade de testes disponíveis como o RT-PCR através do vírus isolado, os testes rápidos e a sorologia são os mais adequados na detecção precoce de casos e inclusive no estágio pré-clínico da doença.

Testes laboratoriais

O RT-PCR, do inglês Reverse Transcriptase - polymerase chain reaction, é uma alternativa criada com intuito de aumentar a sensibilidade ao SRS-CoV-2 sendo indicado na fase ativa da doença auxiliando no diagnóstico. Apesar disso, não é um método muito útil para acompanhamento, pois não evidencia a resposta imunológica. O teste rápido identifica a presença de imunoglobulinas IgM e IgG sendo indicado a partir de uma semana após o início dos sintomas para se evitar resultados falsos negativos devido ao tempo de janela imunológica, porém é um teste qualitativo e não mostra a titulação de anticorpos, sendo assim, a sorologia é a melhor alternativa para acompanhamento de pacientes e mapeamento do perfil imunológico (LAU *et al.*, 2020).

O teste sorológico COVID-19 baseia-se na ligação de anticorpos direcionados a antígenos específicos para SARS-CoV-2. O material sanguíneo é coletado e aplicado a uma plataforma de teste que contém cópias do antígeno viral. A ação capilar extrai o sangue através do dispositivo, onde ele se mistura com os antígenos. Se o paciente tiver desenvolvido anticorpos no sangue contra o SARS-CoV-2, os anticorpos correspondentes reconhecerão e se ligarão aos antígenos, indicando exposição anterior ao SARS-CoV-2. As plataformas para testes sorológicos de COVID-19 no mercado hoje incluem ensaios de fluxo lateral, ELISA (ensaios de imunoabsorção enzimática) e imunoenaios quimioluminescentes. Esses tipos de ensaio diferem na maneira como detectam a ligação anticorpo-antígeno.

Testes sorológicos têm o benefício de poder confirmar se o indivíduo está com memória imunológica através da detecção da imunoglobulina G (IgG) e se teve contato mais recente através da imunoglobulina M (IgM) devido à diferença cronológica de reatividade (Figura 1) sem a necessidade de equipamentos sofisticados e com a confirmação pelo próprio indivíduo. Os testes sorológicos podem ser até mais relevantes em cenários em que os pacientes se apresentam para atendimento médico com complicações tardias da doença, quando a RT-PCR pode ser falsamente negativa, porque o derramamento viral diminui com o tempo. (TO *et al.*, 2020).

Devido seu resultado quantitativo de anticorpos, em um ensaio com teste sorológico pode-se acompanhar uma curva gráfica de resposta imunológica contra o agente da COVID-19.

Estudos já sugerem que o desenvolvimento de ensaios com testes sorológicos que avaliem a infecção e imunidade podem ser essenciais para estudos epidemiológicos, vigilância contínua, estudos de vacinas e potencialmente para avaliação de riscos dos profissionais de saúde. Os imunoenaios já estão no mercado em alguns países, mas sua precisão diagnóstica e uso ideal permanecem indefinidos. (CHENG *et al.*, 2020).

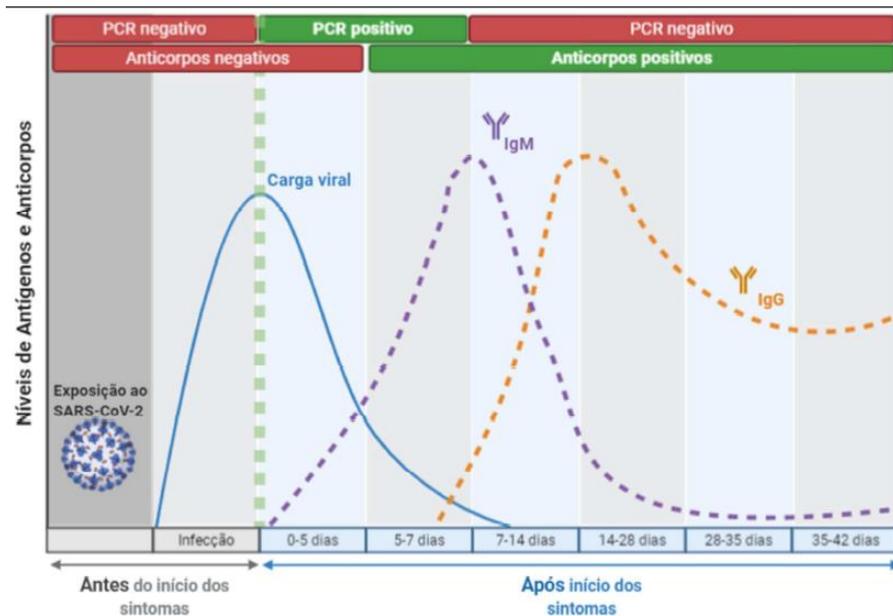


Figura 1 – Perfil imunológico de infecção pelo vírus SARS-Cov2 com variações dos níveis de carga viral, e de anticorpos IgM e IgG nas diferentes fases da doença.

Fonte: NASCIMENTO *et al.*, 2020.

Em relação tempo de incubação da doença, há muita divergência na literatura que variam com uma média de dias a semanas. Estudos a longo prazo são necessários para estimar o tempo de janela imunológica e a persistência dos níveis séricos de imunoglobulinas com o passar do tempo, além de procurar saber a susceptibilidade desses pacientes à doença. Um estudo recente relatou uma queda dos níveis séricos do anticorpo IgG para COVID-19 com o passar do tempo, além de uma superioridade dessa imunoglobulina nos casos sintomáticos em relação aos casos assintomáticos (LONG *et al.*, 2020).

Justificativa

O Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) é uma das instituições de saúde de referência no estado do Amazonas, com atividades de assistência à saúde, ensino, pesquisa e extensão, com atuação na média e alta complexidade para tratamento referenciado de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Com o advento da pandemia por coronavírus, o HUGV passou a ser considerado um centro de referência para atendimento de pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19 no estado do Amazonas, assim, os profissionais de saúde do hospital são um grupo com maior risco de contaminação por atuar na linha de frente no combate ao SARS-CoV-2.

A visibilidade do impacto dessa infecção nesses profissionais permeia-se pelo estudo da resposta imune, tendo em consideração o nível de exposição e imunidade de cada profissional no seu campo de trabalho. Os testes sorológicos, ou testes rápidos, para COVID-19 são usados para avaliar a condição imunológica frente à infecção pelo SARS-CoV-2, por meio da detecção

sorológica de anticorpos IgM e/ou IgG no sangue dos indivíduos, sendo que a presença de anticorpo IgM no soro do indivíduo, caracteriza uma infecção recente (fase infectante) e o IgG confere proteção ao organismo.

Neste contexto, estudos são necessários para o delineamento da resposta imune desenvolvida em profissionais de saúde, permitindo, assim, instituir estratégias de enfrentamento ao novo coronavírus em serviços de saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Objetivos

Descrever o perfil imunológico, com relação à presença de anticorpos IgM e/ou IgG, nos profissionais de saúde do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas, por meio da análise dos resultados de Testes Rápidos para COVID-19, realizados no período de abril de 2020 a março de 2021, no Laboratório de Análises Clínicas do hospital.

Objetivos específicos

- Estimar a frequência de soropositividade para os anticorpos (IgM e IgG) de COVID-19;
- Descrever as variáveis sociodemográficas e clínicas, comparando entre os grupos de profissionais reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2;
- Analisar a soroconversão (tipo de exposição) nos participantes do estudo, com base nos resultados obtidos (aparecimento de IgM e/ou IgG) declarados pelos participantes;
- Analisar a memória imunológica baseada no tempo de permanência dos anticorpos (IgG) nos resultados dos testes declarados pelos participantes.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos profissionais de saúde participantes da pesquisa.

Variáveis	n	%	Variáveis	n	%
Idade (anos)	45 ± 10,1		Escolaridade		
21 - 30 anos	11	12%	Médio Completo	14	15%
31 - 40 anos	16	18%	Graduação Incompleto	03	03%
41 - 50 anos	33	36%	Graduação Completo	13	14
51 - 60 anos	28	31%	Especialização	41	45
> 60 anos	03	03%	Mestre	15	16
Sexo			Doutor	05	05
Feminino	69	76%	Profissão		
Masculino	22	24%	Médico	13	14
Cor/Raça			Enfermeiro	17	19
Parda	60	66%	Farmacêutico	15	16
Branca	27	30%	Residentes Médico e Multiprofissional	06	07
Negra	01	01%	Técnico de Enfermagem	05	05
Oriental/Amarela	03	03%	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica	27	30
Estado Civil			Outros profissionais*	05	06
Casado	48	53%	Não especificado	03	03
Divorciado	05	05%	*Nutricionista, psicólogo, biomédico, educador físico.		
União estável	09	10%	Vínculo profissional		
Viúvo	04	04%	Efetivo EBSERH	34	37%
Solteiro	24	26%	Efetivo UFAM	30	32%
Não especificado	01	01%	Disponibilizado (SES, SEMSA, Fundação)	01	01%
Trabalha em outro estabelecimento de saúde			Temporário/ Terceirizados	20	23%
Sim	58	64%	Residência	06	7%
Não	33	36%			

MATERIAIS E MÉTODOS:

Trata-se de estudo transversal, observacional, retrospectivo e descritivo de profissionais de saúde, residentes médicos e multiprofissionais das áreas assistenciais, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas, da cidade de Manaus-AM, no período de abril de 2020 a março de 2021, de amostragem não probabilística do tipo por conveniência, na análise dos resultados de Testes Rápidos para COVID-19 e das características sociodemográficas e clínicas, comparando entre os grupos de profissionais reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2, bem como a taxa de soroconversão e tempo de memória imunológica.

O recrutamento dos participantes aconteceu por meio de convites gerais, distribuídos pela rede interna do HUGV, tendo um link nesses convites para acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ao questionário com perguntas fechadas e abertas, disponibilizados na plataforma ‘on-line’ Microsoft

Forms. A coleta on-line para obtenção de dados pessoais, profissionais, clínicos e laboratoriais foi realizada no período de dezembro de 2020 a julho de 2021.

Os dados foram armazenados em uma Planilha do Excel, onde foram transformados em tabelas com valores absolutos e percentuais para sua melhor análise e visualização. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAM sob o nº 38542620.4.0000.5020.

ATIVIDADES REALIZADAS:

Para estimar a frequência de positividade para COVID-19 foi avaliado os resultados obtidos nos Testes Rápidos para anticorpos contra SARS-CoV-2. Os resultados definidos como reagentes (positivo) significam que o profissional de saúde teve a infecção pelo SARS-CoV-2, apresentado reatividade nas classes IgM e/ou IgG nas tiras do teste.

Para descrever as características pessoais, profissionais, clínicas e laboratoriais, foi avaliado o questionário de perguntas aplicado aos participantes do estudo, comparando-as entre os grupos reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2. As variáveis sociodemográficas foram: sexo, idade, raça/cor, estado civil, escolaridade, profissão, vínculo profissional, se trabalha em outro estabelecimento de saúde e outros, e as clínicas foram: sintomas, data do início dos sintomas, comorbidade e outros.

Para analisar a soroconversão (tipo de exposição) foi avaliada a presença de anticorpos (IgM e/ou IgG) em resposta a infecção por SARS-CoV2 nos participantes do estudo, através de avaliação de exames anteriormente realizados em repetição, no Laboratório de Análises Clínicas. O tempo e os resultados encontrados nesses exames de repetição foram usados para estimar a periodicidade das testagens e soroconversão dos participantes. A análise da soroconversão foi baseada na alteração dos resultados obtidos nas repetições dos testes, os resultados de testes laboratoriais foram avaliados conforme os números de testes realizados anteriormente para COVID-19.

Para analisar a memória imunológica foi avaliado o tempo de permanência dos anticorpos (IgG) em resposta a infecção por SARS-COV2 nos profissionais, através de acompanhamento de testagem em repetição.

RESULTADOS

Foram abordados 99 profissionais de saúde que realizaram o Teste Rápido para COVID-19, no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas – HUGV, a partir de abril de 2020, e responderam o questionário por meio de um link de participação. Destes, oito foram excluídos por não atenderem os critérios para participação (por serem da área administrativa e não do grupo de profissionais da saúde), totalizando, neste estudo, 91 participantes, que correspondem 10,5% do total de 863 servidores do Hospital Universitário Getúlio Vargas. As Tabelas 1 e 2 apresentam as características sociodemográficas e clínica dos profissionais participantes deste estudo.

O estudo foi realizado em uma população de maioria feminina, parda, casada. A média de idade foi de $45 \pm 10,1$, sendo que indivíduos entre 41 e 50 anos representam maior número, seguido por indivíduos entre 51 e 60 anos de idade, que juntos somaram 67% dos casos. A maioria não é exclusiva do hospital, ou seja, trabalham em outro estabelecimento de saúde sendo composta principalmente por pessoas em especialização profissional, efetivos EBSEH sendo a maioria dos participantes técnicos de diagnóstico e terapêutica. Dos sintomas relatados pelos 59 participantes sintomáticos, a fadiga foi o mais frequente, seguido de dor de garganta, tosse e febre.

Tabela 2 – Quantidade de relatos dos sintomas em ordem de frequência.

Sintomas	Quantidade (n)	Percentual (%)
Fadiga	44	17%
Dor de garganta	34	13%
Tosse	32	13%
Febre	31	12%
Anosmia	30	12%
Coriza	28	11%
Disgeusia (Alteração de paladar)	27	11%
Dispneia	13	5%
Outros sintomas*	13	5%
Total	252	100%

*Lombalgia (2), mialgia (1), tontura (1), dor abdominal (1), cefaleia (5), ressecamento de mucosa (1) e diarreia (2).

Frequência de soropositividade para os anticorpos (IgM e IgG) de COVID-19:

Neste estudo, foram avaliados 91 profissionais de saúde, sendo que 51(56%) apresentaram positividade para Teste Rápido quanto à presença de anticorpos contra SARS-Cov2, conforme demonstrado na Tabela 3.

Na Tabela 4 pode-se verificar que o perfil imunológico mais encontrado foi do tipo IgM(+) em 20(39%) participantes que testaram reagentes. 24% (n=12) apresentaram reatividade para IgM(+) e IgG(+), 29% (n=15) foram reagentes para IgG(+) e 8% (n=4) somente positivo sem identificação específica dos anticorpos no Teste Rápido para COVID.

Tabela 3 – Frequência de reatividade para os anticorpos (IgM e IgG) contra COVID-19

Reatividade para os anticorpos (IgM e/ou IgG) contra SARS Cov2	n	%	valor p
Reagente	51	56%	0,103
Não Reagente	40	44%	
Total	91	100%	

Tabela 4 – Caracterização da reatividade para os anticorpos (IgM e IgG) contra COVID-19

Reatividade para os anticorpos (IgM e/ou IgG) contra SARS Cov2	n	%
IgM(+) IgG(-)	20	39%
IgM(+) IgG(+)	12	24%
IgM(-) IgG(+)	15	29%
Positivo sem especificação	04	8%
Total	51	100%

Tabela 5 – Frequência de anticorpos (IgM e IgG) de COVID-19 dos participantes, segundo sexo dos participantes.

Reatividade para os anticorpos (IgM e/ou IgG) contra SARS Cov2	Masculino		Feminino		Total	valor p
	n	%	n	%		
IgM(-) IgG(-)	12	54,6	28	40,6	40	0,250
IgM(+) IgG(-)	05	22,8	15	21,8	20	0,922
IgM(+) IgG(+)	03	13,6	09	13,0	12	0,943
IgM(-) IgG(+)	02	9,0	13	18,8	15	0,283
Positivo sem especificação	00	0	04	5,8	04	0,248
Total	22	100	69	100	91	

A Tabela 5 apresenta a reatividade quanto à presença de anticorpos contra SARS-Cov2, conforme o sexo dos participantes. Utilizando teste de proporção, ao nível de 5% de significância, não foi encontrado diferença significativa da reatividade entre pessoas do sexo masculino e feminino.

Características sociodemográficas e clínicas entre os grupos de profissionais reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2:

A Tabela 6 apresenta as características sociodemográficas e clínicas dos participantes deste estudo, conforme os resultados de reatividade para os

anticorpos (IgM e/ou IgG) contra SARS Cov2. Entre os participantes que apresentaram positividade para Teste Rápido contra SARS Cov2, a maioria era do sexo feminino (80%), na faixa etária de 41 a 60 anos (68%), com escolaridade entre graduação completa e de especialização (55%) e da categoria de enfermagem (28%). A maior parte trabalhava em outro estabelecimento de saúde (61%), com carga horária de 40 horas semanais (43%). Com relação a tipagem sanguínea eram do tipo O e Rh (+). Na avaliação da Tabela 6 não se obteve dados estatisticamente significativas em relação a essas variáveis nos diferentes grupos.

Tabela 6 – Características sociodemográficas e clínica dos participantes consoante a reatividade dos anticorpos IgM e/ou IgG para SAR COV2.

Parâmetros	Não Reagentes n (%)	Reagentes n (%)	valor p*
Sexo (n=91)			
Masculino	12 (30%)	10 (20%)	0,250
Feminino	28 (70%)	41 (80%)	
Total	40 (100%)	51 (100%)	
Faixa etária (anos)			
21 - 30 anos	04 (10%)	07 (14%)	0,795
31 - 40 anos	08 (20%)	08 (16%)	
41 - 50 anos	16 (40%)	17 (33%)	
51 - 60 anos	10 (25%)	18 (35%)	
> 60 anos	02 (05%)	01 (02%)	
Profissão			
Médico	07 (18%)	06 (12%)	0,597
Enfermeiro	06 (15%)	11 (22%)	
Farmacêutico	06 (15%)	09 (18%)	
Residentes Médico e Multiprofissional	02 (05%)	04 (8%)	
Técnico de Enfermagem	02 (05%)	03 (06%)	
Técnico de Diagnóstico e Terapêutica	12 (30%)	15 (29%)	
Outros profissionais* *Nutricionista, psicólogo, biomédico, educador físico.	04 (10%)	01 (2%)	
Não especificado	01 (2%)	02 (4%)	
Escolaridade			
Médio Completo	03 (08%)	11 (22%)	0,652
Graduação Incompleto	02 (05%)	01 (02%)	
Graduação Completo	04 (10%)	09 (18%)	
Especialização	22 (55%)	19 (37%)	
Mestre	07 (18%)	08 (16%)	
Doutor	02 (05%)	03 (06%)	
Trabalha em outro estabelecimento de saúde			
Sim	27 (68%)	31 (61%)	0,508
Não	13 (32%)	20 (39%)	
Carga Horária (semanal)			
20h	07 (18%)	04 (08%)	0,867
24h	02 (05%)	03 (06%)	
30h	07 (18%)	09 (18%)	
36h	04 (10%)	09 (18%)	
40h	18 (45%)	22 (43%)	
60h	02 (05%)	04 (08%)	
Tipagem sanguínea ABO			
A	11 (28%)	19 (37%)	0,985
B	03 (08%)	05 (10%)	
AB	01 (02%)	01 (02%)	

O	25 (62%)	26 (51%)	
Fator Rh			
Positivo	33 (82%)	48 (94%)	0,079
Negativo	07 (28%)	03(06%)	
Apresentou sintomas			
Sim	17 (42%)	42 (82%)	<0,001
Não	23 (58%)	09(18%)	
Sintomas			
Anosmia	11 (14%)	19 (12%)	0,798
Coriza	10 (13%)	18 (11%)	
Disgeusia	10 (13%)	17 (11%)	
Dor de garganta	13 (16%)	21 (13%)	
Dispneia	03 (4%)	10 (6%)	
Febre	12 (15%)	19 (12%)	
Fadiga	12 (15%)	32 (20%)	
Tosse	08 (10%)	24 (15%)	
Resultado RT- PCR			
Positivo	04 (10%)	23 (45%)	0,010 0,001 (valor p descartando “Não realizado”)
Negativo	13 (33%)	09 (18%)	
Não realizado	23 (57%)	19 (37%)	
Resultado Teste Sorológico			
Positivo	03 (08%)	11 (22%)	0,219
Negativo	12 (30%)	07 (14%)	
Não realizado	25 (62%)	33 (64%)	

* Teste qui-quadrado

Com relação aos sintomas, 82% (42) dos participantes com positividade no Teste Rápido apresentaram algum sintoma sugestivo de COVID19. Enquanto 58% (23) não tiveram sintomas no grupo Não Reagente. Essas observações mostram diferença significativa quando avaliado a presença de sintomas com a reatividade dos testes rápidos para anticorpos ($p < 0,001$). Dentre os sintomas mais frequentes foram: fadiga (20%), tosse (15%), dor de garganta (13%), febre (12%), anosmia (12%), e menos frequente dispneia (6%).

Com relação ao tipo de testagem e seus respectivos resultados, foi encontrado uma diferença significativa entre a variável “Resultado RT- PCR” em relação a variável “reatividade dos anticorpos”, mostrando que 45% (23) das positivities encontradas no Teste Rápido foram verdadeiramente positivas pela confirmação no RT-PCR ($p = 0,010$), o que sugere que ambos os testes foram concordantes e, se realizados no período de indicação, podem contribuir de forma mais

assertiva na detecção do SARS-CoV-2 e diagnóstico da doença. Já a avaliação dos resultados entre “Teste Sorológico” e “reatividade dos anticorpos”, não houve significância.

Soroconversão com base nos resultados obtidos (aparecimento de IgM e/ou IgG):

Dos 40 profissionais cuja testagem inicial foi “Não Reagente” para a presença de anticorpos IgM e/ou IgG contra SARS-CoV-2, em 11 não foi possível avaliar a soroconversão por terem realizados apenas uma testagem, assim, neste estudo, foi avaliada em 29 participantes. Desses participantes, observou-se que 59% ($n = 17$) reagiram para a soroconversão pela reatividade em pelo menos um dos anticorpos (IgM e/ou IgG) após testagens posteriores (Tabela 7). Utilizando teste de proporção, ao nível de 5% de significância, não rejeita a hipótese que as proporções são iguais ($p = 0,189$), ou seja, não há distinção entre os grupos para ocorrer a soroconversão.

Tabela 7 – Soroconversão de “Não Reagente” para “Reagente” na pesquisa de anticorpos (IgM e IgG) contra COVID-19 *

Soroconversão dos anticorpos (IgM e/ou IgG) contra SARS Cov2	n	%
Não houve soroconversão	12	41%
Houve soroconversão	17	59%
Total	29	100%

* $p = 0,189$

Tabela 8 – Tipo de soroconversão dos participantes “Não Reagente” para os anticorpos (IgM e IgG) contra COVID-19 em testagens realizadas e tempo aproximado de conversão.

Soroconversão dos participantes “Não Reagente”	n	%	Tempo de conversão (dias) Média ± DP
IgM(+) IgG(-)	02	12%	127±74
IgM(+) IgG(+)	03	18%	50±37
IgM(-) IgG(+)	12	70%	75±42
Total	17	100%	77±48

A Tabela 8 apresenta os tipos de soroconversão dos 17 participantes não reagentes, sendo que 70% (n=12) reativou para IgG, em 75 (±42) dias, 18% (n=03) para IgM e IgG, em 50 (±37) dias e 12% (n=02) foram convertidos para IgM, em uma média de 127 (±74) dias.

Dos 51 profissionais cuja testagem inicial foi “Reagente” para a presença de anticorpos IgM e/ou IgG contra SARS-CoV-2, em 22 não foi possível avaliar a soroconversão por terem realizados apenas uma testagem, assim, neste estudo, foi avaliada em 29 participantes. Desses participantes, observou-se que 83% (n=24) continuaram “Reagente” em pelo menos um dos anticorpos (IgM e/ou IgG) após testagens posteriores e 17% (n=05) tornaram-se “Não Reagente (Tabela 9).

Com relação ao tempo de soroconversão, observou-se que para negativar da fase inicial IgM(+) leva em torno de 33 (±32) dias. A conversão para o perfil IgM(+) e IgG(+) levou em média de 60 (±40) dias e para IgM(-) e IgG(+) em média de 52 (±53) dias.

Memória imunológica com base no tempo de permanência dos anticorpos (IgG) nos resultados dos testes declarados pelos participantes:

Dos participantes que apresentaram soroconversão, observou-se que o tempo de permanência dos anticorpos (IgG) nos resultados declarados foi em média de 84±8 dias, conforme Tabela 9.

Tabela 9 – Tipo de soroconversão dos participantes “Reagente” para os anticorpos (IgM e IgG) contra COVID-19 em testagens realizadas e tempo aproximado em dias.

Soroconversão dos participantes “Reagente”	Fase inicial IgM(+) IgG(-)	Fase inicial IgM(+) IgG(+)	Fase inicial IgM(-) IgG(+)	Positivo sem especificação	Total
IgM(-) IgG(-)	05	00	00	00	05
Média ± DP (dias)	33±32				
IgM(+) IgG(-)	02	00	01	00	03
Média ± DP (dias)	75±0		Não sabe		
IgM(+) IgG(+)	04	04	01	01	10
Média ± DP (dias)	60±40	60±26	30±0	90±0	
IgM(-) IgG(+)	02	02	05	01	10
Média ± DP (dias)	52±53	30±0	84±8	15±0	
Positivo sem especificação	00	00	00	01	01
Média ± DP (dias)				Não sabe	
Total	13	06	07	03	29

DISCUSSÃO

A maioria dos participantes, neste estudo, era do sexo feminino, na faixa etária acima de 40 anos e da categoria de enfermagem, dados que corroboram o estudo de Sousa *et al.* (2021).

A frequência de 56% de positividade para Teste Rápido quanto a presença de anticorpos contra SARS-Cov2 em profissionais da saúde, encontrada no presente

estudo, foi abaixo do esperado, considerando haver estabelecimentos de saúde referência em COVID-19 com 67% de reatividade em teste rápido (SOUSA *et al.*, 2021). Além disso, a região amazônica enfrentou na pandemia da COVID-19 um dos piores cenários na área da saúde com o maior número de óbitos que representava 10,6% dos notificados em todo o país (ORELLANA *et al.*, 2020).

Segundo Caseiro *et al.* (2020), o grupo da enfermagem geralmente representa grande parte dos profissionais de saúde e são um dos mais expostos e acometidos pela COVID-19.

Constatou-se que o sexo feminino foi o mais afetado com 59% de reatividade contra 45% no sexo masculino, algo semelhante ao que também foi observado em estudos que envolviam outras populações como um em Teresina com incidência do sexo feminino em 55,5% (LIMA *et al.*, 2020), 66,1% no estudo de Valim *et al.* (2021), 65% no de (KORTH *et al.*, 2020) na Alemanha.

Porém, em outros países, como mostrado no estudo de Teich *et al.*, 2020, a prevalência de reatividade no sexo masculino foi maior no relatório chinês (58,1%) e no de Cingapura (50%), o que mostra controvérsias na literatura. Neste estudo, apesar de o sexo feminino ter sido mais acometido, não houve diferença significativa de prevalência de reatividade entre os sexos masculino e feminino o que corrobora com estudos realizados pelo mundo.

A avaliação das características sociodemográficas e clínicas entre os grupos de profissionais reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2, deste estudo, não foi possível identificar diferenças entre os grupos. Nas literaturas consultadas, também, não encontramos destaques com relação aos quesitos avaliados, que foram: sexo, idade, profissão, escolaridade, se trabalha em outro estabelecimento de saúde, carga horária, sintomas e realização de teste sorológico quando comparados “Reagentes” e “Não reagentes”.

Quanto ao tipo sanguíneo (ABO), o presente estudo divergiu do que aponta muitos estudos. Apesar das controvérsias literárias, na revisão sistemática de Silva (2020), avaliaram-se vários manuscritos que mostravam um maior risco de adquirir a COVID-19 pelo grupo A, enquanto o grupo O era o de menor risco para a infecção.

Com relação aos quadros sintomáticos, foi observado que estiveram significativamente relacionados com a reatividade dos testes rápidos de anticorpos, conforme mostra a Tabela 6. Dos 59 participantes sintomáticos, foi observado-se que 42 (71%) apresentaram positividade, enquanto em um estudo realizado em no Reino Unido, no ano de 2020, foram 282 (18%) de 1533 profissionais de saúde.

São necessários estudos que avaliem a infectividade de profissionais da saúde nos estabelecimentos linha de frente bem como os fatores multicausais para esclarecer os níveis de exposição dos profissionais. Tekalegn *et al.* (2020) mostram que o uso correto de equipamentos de proteção individual (EPI) e o treinamento adequado estão associados ao nível de exposição dos profissionais de saúde, algo que pode ser uma das causas relacionadas a divergência de resultados.

Isso ressalta a necessidade de associar critérios clínicos e laboratoriais no diagnóstico de COVID-19 como proposto nas diretrizes de diagnóstico do Ministério da Saúde que se deve considerar qualquer manifestação de síndrome gripal e/ou síndrome

respiratória aguda grave (BRASIL, 2020b). Apesar disso, 18% dos assintomáticos testaram positivo, reforçando a ideia de que todos devem seguir as medidas de biossegurança mesmo que não apresentem sintomas.

Outro dado importante foi que o resultado do teste rápido de anticorpos apresentou significativa relação com o teste do RT-PCR quando ambos resultaram positividade. Há várias interpretações de resultado de RT-PCR associado à de teste rápido como é descrito na literatura (FIOCRUZ, 2021), que pode representar janela de infecção, infecção passada, entre outros. Mas é ressaltado que os testes sorológicos são considerados de triagem que muitas vezes o teste RT-PCR ainda assim é indicado para diagnóstico, bem como fatores clínicos e radiológicos.

Neste estudo não foi possível relacionar de forma temporal o início dos sintomas e a soroconversão, pois não foram coletadas as datas de realização de cada teste, apenas o intervalo entre eles. No entanto, percebe-se que a febre foi menos frequente em relação às outras estatísticas. Dados nacionais levantados no primeiro mês da pandemia sobre sintomas pelo Ministério da Saúde em pacientes não hospitalizados foram os seguintes: tosse (73,7%), febre (68,8%), coriza (37,4%), dor de garganta (36,2%) e dispneia (5,6%) (BRASIL, 2020a). Em outro estudo em Wuhan, febre foi o sintoma mais frequente, representando 83% (CHEN *et al.*, 2020b).

Contudo, o estudo de Caseiro *et al.* (2020), também constatou fadiga (83,4%) em primeiro lugar, o que foi compatível ao que encontramos neste estudo, seguido de febre (57,8%) e tosse seca (53,1%). Já em SOUSA *et al.*, 2021 os sintomas mais frequentes foram cefaleia (63,4%), mialgia (58,5%), febre (57,7%) e tosse (56,3%), e menos frequente náuseas e vômitos.

Os dados sobre a soroconversão encontrados neste estudo foram discrepantes aos observados em outros estudos, cujas taxas de soroconversão foram maiores e o tempo menor. O estudo de Nunes Silva (2020), realizado no hospital de Shenzhen na China, obteve uma taxa de soroconversão de 93,1% de anticorpos totais, com tempo mediano de 11 dias, diferentemente quando comparado ao que foi obtido neste estudo de 59% de soroconversão em uma média de 77±48 de dias.

Quanto ao tempo de soroconversão de “Não reagente” para “Reagente” (77 dias±48), não foi possível atestar estatísticas significativas em relação ao tipo de soroconversão (IgM+ e/ou IgG+) nem quanto ao tempo. Isso aconteceu, pois a soroconversão depende da variável “exposição ao vírus” e do dia em que esses participantes realizaram o teste. Estima-se que vários participantes não tenham passado por soroconversão pelo fato de ainda não terem tido contato com o SARS-CoV-2.

E quando comparado ensaios sorológicos que Nunes Silva (2020) cita, os dados foram incompatíveis. Para a classe IgM, o tempo mediano até soroconversão de 12 dias enquanto a de IgG foi de 14 dias. Isso aconteceu possivelmente porque a soroconversão depende de muitos fatores que não foram registrados neste estudo.

Além da resposta fisiológica normalmente esperada como descrito na literatura (NASCIMENTO *et al.*, 2020), devemos analisar os dados considerando as seguintes variáveis: Época de exposição ao vírus SRS-CoV-2, imunocompetência para produção de anticorpos e que se mantenham em titulação detectável, possibilidade e resultados falso positivo e falso negativo e, por último, viés de memória devido as informações coletadas serem autorrelatadas.

Nunes Silva (2020) também descreve um estudo de coorte em que os pacientes apresentavam soroconversão aos 17 – 19 dias de doença e que nas amostras colhidas entre a primeira e segunda semana de doença, o título de IgG foi significativamente mais alto naqueles com infecção grave, mas que desapareciam.

Além disso, pouco se sabe também sobre a soroconversão de “Reagente” para “Não reagente”, como foi observado em 5 participantes deste estudo, e quais fatores podem estar associados. Já houve casos relatados na literatura de pacientes que apresentaram anticorpo de memória (IgG) negativa mesmo após ter manifestado e testado positivo para SARS-CoV-2 (MONTEIRO *et al.*, 2021).

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tipo de soroconversão (IgM+ e/ou IgG) para realizar uma análise comparativa, apesar disso, a maioria desenvolveu anticorpo de memória, o que era esperado (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Como foi observado nos resultados, alguns testes rápidos sorológicos realizados no Hospital não especificavam qual imunoglobulina estava reagente inicialmente, sendo o resultado especificado como “Reagente” ou “Não reagente”, fato que pouco interferiu nos resultados devido à transição para testes que especificavam IgG e/ou IgM ter acontecido logo no início da pesquisa.

A resposta imune contra o SARS-CoV-2 envolve a imunidade celular e produção de anticorpos, sendo os principais IgM e IgG. Segundo Marsden *et al.* (2021), a maioria dos indivíduos aparenta apresentar imunidade temporária, sendo este tempo de duração ainda incerto, apesar de ser menos provável uma nova infecção por SARS-CoV2 nos primeiros 3 a 6 meses.

Já Viera *et al.* (2020) relataram em seus estudos que a partir de duas semanas a tendência é que seja detectado apenas IgG e que se mantenha pelos próximos meses, mas pouco se sabe sobre seu tempo de permanência e se conferem imunidade duradoura e protetiva.

Um estudo com cerca de 12 mil profissionais de saúde demonstrou que pessoas com infecção prévia por SARS-CoV-2 que desenvolveram anticorpos apresentaram, em sua maioria, proteção contra reinfeção nos 6 meses seguintes à infecção, sugerindo

uma possível imunidade de duração mais longa (MARSDEN *et al.*, 2021).

Neste estudo foi encontrado a permanência de anticorpos (IgG) frente à infecção pelo SARS COV-2 em média de 84±8 dias, indicando uma memória imunológica de duração menor ao relatado em outros estudos. No entanto, é importante ressaltar que essa comparação pode ser incerta devido a limitações metodológicas deste estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para essa análise, devemos considerar que a coleta dos dados foi em um período de elevada contagiosidade, em que os profissionais da saúde representavam uma das populações de maior exposição ao vírus do COVID-19. Além disso, vale ressaltar que no começo do estudo a vacina para SARS-CoV-2 ainda era indisponível, fator que poderia interferir nos dados sorológicos de anticorpos.

Assim, este estudo apresentou algumas limitações, dentre elas o tamanho amostral, viés de memória e o período temporal para análise da titulação dos anticorpos da COVID19. A pandemia pelo COVID19 impõe grande exposição dos profissionais de saúde, no entanto, o presente estudo apresentou uma frequência de soropositividade para os anticorpos (IgM e IgG) de COVID-19 de 56%, resultado inferior aos encontrados em outros estudos.

Observou-se que o perfil sociodemográfico e clínico dos participantes, deste estudo, foram semelhantes aos encontrados nas literaturas consultadas e não foi possível encontrar diferenças estatísticas quando comparados os grupos de profissionais reagentes e não reagentes para SARS-CoV-2, com exceção de duas variáveis: presença de sintomas e o tipo de testagem (RT-PCR) com a reatividade de testes rápidos para anticorpos da COVID-19.

Os dados de soroconversão encontrados neste estudo foram discrepantes aos observados em outros estudos, cujas taxas de soroconversão foram maiores e o tempo menor.

Com relação à análise da memória imunológica baseada no tempo de permanência dos anticorpos (IgG) nos resultados dos testes declarados pelos participantes, observou-se uma duração menor ao relatado em outros estudos.

Apesar do número crescente de estudos relacionados a essa alteração, a produção do conhecimento na população do Amazonas ainda é escassa, sugerindo que novos estudos sejam realizados. Estudos de longa duração que façam uma análise temporal da titulação de IgG da COVID-19 são necessários para entender melhor o perfil de resposta humoral de memória imunológica.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. ANDERSEN, K. G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med**. 2020 Apr;26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância Epidemiológica - emergência de saúde pública de importância nacional pela doença COVID-19. Governo Federal, 2020a.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. p. 4,5, 2020b.
4. BUSSAB, WO; MORETTIN, PA. Estatística Básica. São Paulo: Editora Saraiva, 2006 (5ª Edição).
5. CASEIRO, M. M. et al. Positivity of SARS-CoV-2, by RT-PCR among workers of a Public Hospital in the city of Santos, SP, Brazil 2020. **medRxiv preprint**, p. 2–9, 2020. doi.org/10.1101/2020.06.30.20143529
6. CHEN, L. et al. [Analysis of Clinical Features of 29 Patients With 2019 Novel Coronavirus Pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, v. 43, n. 0, 2020a. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
7. CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020b. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. CHENG, M. P. et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. **Annals of internal medicine**, v. 172, n. 11, p. 726–734, 2020. doi: 10.7326/M20-1301
9. FIOCRUZ. REFLEXÕES SOBRE TESTES PARA COVID-19 E O DILEMA DO PASSAPORTE DA IMUNIDADECESTEH | Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (Pavilhão 1o de Maio), 2021. Disponível em: <http://www.cesteh.ensp.fiocruz.br/>
10. HOU, H. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Tao. Radiology**, v. 2019, 2019. doi.org/10.1148/radiol.2020200642
11. IVASHKIV, L. B.; DONLIN, L. T. Regulation of type I interferon responses. **Nat Rev Immunol** 14, 36–49 (2014). <https://doi.org/10.1038/nri3581>
12. KORTH, J. et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. **Journal of Clinical Virology**, v. 128, n. May, 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104437
13. LAU, L. T. et al. A real-time PCR for SARS-coronavirus incorporating target gene pre-amplification. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 312 (2003), 1290–1296. November 2003.
14. LIMA, F. A. DE et al. Perfil epidemiológico dos casos de covid –19 nos primeiros 100 dias de pandemia na 1ª região de saúde de Pernambuco – Brasil. **International Journal of Development Research**, Vol. 10, Issue, 11, pp. 41877-41880, 2020. doi.org/10.37118/ijdr.20420.11.2020
15. LONG, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nature Medicine** volume 26, pages1200–1204, 2020. doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6
16. S.F. LUMLEY et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. **N Engl J Med** 2021; 384:533-540. doi:10.1056/NEJMoa2034545
17. MONTEIRO, M. T. P. et al. Pesquisa de igg negativa em paciente infectada pelo sars-cov-2 reserch on non-detected permanent immunity of a patient infected by SARS-CoV-2. **Revista Científica da FMC**. Vol. 16, nº 1, 2021. doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.423.vol.16.n1.2021
18. NASCIMENTO, C. B. C. et al. SARS-CoV2 e Covid-19: Aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas SARS-CoV2 and Covid-19: pathophysiological and immunological aspects, diagnostic strategies and vaccine development. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 1, n. 2, p. 122–158, 2020.
19. NUNES SILVA, C. Imunidade na Infecção pelo SARS-CoV-2: O que Sabemos. **Medicina Interna - OMS**; 27(suppl 1):97-104, 2020
20. ORELLANA, J. D. Y. et al. Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic. **Cad. Saúde Pública** 2020; 36(7):e00120020, doi: 10.1590/0102-311X00120020
21. PAULES, C. I.; MARSTON, H. D.; FAUCI, A. S. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. **JAMA**, 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
22. SEVAJOL, M. et al. Insights into RNA synthesis, capping, and proofreading mechanisms of SARS-coronavirus. **Virus Research**, v. 194, p. 90–99, dez. 2014. doi: 10.1016/j.virusres.2014.10.008
23. SOUSA, J. R. DE et al. Caracterização dos profissionais da linha de frente em um hospital de referência durante a pandemia pelo COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e6795, 2021. doi.org/10.25248/reas.e6795.2021
24. TEICH, V. D. et al. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein**, v. 16, n. 4, p. 1–6, 2020. doi:10.31744/einstein_journal/2020AO6022
25. TEKALEGN, Y. et al. Correct use of facemask among health professionals in the context of coronavirus disease (Covid-19). **Risk Management and Healthcare Policy**, v. 13, p. 3013–3019, 2020. doi.org/10.2147/RMHP.S286217
26. TO, K. K. W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 565–574, maio 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1
27. VALIM, A. M. et al. Caracterização dos casos de COVID-19 entre residentes em saúde de Hospital de Ensino de Campo Grande-MS / Characterization of COVID-19 cases among health residents of a Teaching Hospital in Campo Grande-MS. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3780–3797, 2021. doi.org/10.34119/bjhrv4n1-299
28. VIEIRA, L. M. F.; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. COVID-19 – Diagnóstico laboratorial para os clínicos / COVID-19 – Laboratory Diagnosis for Clinicians. **São Paulo Med. J.**, v. 138, n. 3, p. 259–266, 2020. doi.org/10.1590/SciELOPreprints.411
29. WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, v. 395, n.10223, p. 470–473, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30250-6
30. XIONG, Y. et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. **Invest Radiol**. 2020 Jun;55(6):332-339. doi: 10.1097/RLI.0000000000000674.
31. YI, Y. et al. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. **Int J Biol Sci**. 2020; 16(10): 1753–1766. doi: 10.7150/ijbs.45134

Submetido: 21.12.2021

Aceito: 07.03.2022