

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em
Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



RODRIGO DECEMBRINO VARGAS BRASIL

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM
SUSPEITA DE COVID-19 ATENDIDOS NO MUNICÍPIO DE GUAPIMIRIM,
RJ.**

**Duque de Caxias
2021**

Rodrigo Decembrino Vargas Brasil

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM
SUSPEITA DE COVID-19 ATENDIDOS NO MUNICÍPIO DE GUAPIMIRIM,
RJ.**

Dissertação apresentada ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Orientador: Dr. Sergian Vianna Cardozo

Co-orientador: Dr. Salvatore Giovanni De Simone

**Duque de Caxias
2021**

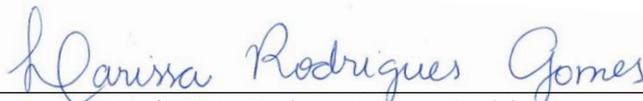
Rodrigo Decembrino Vargas Brasil

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM
SUSPEITA DE COVID-19 ATENDIDOS NO MUNICÍPIO DE GUAPIMIRIM,
RJ.**

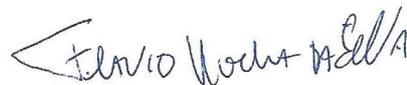
Dissertação apresentada ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas.

Aprovada em 24 de setembro de 2021.

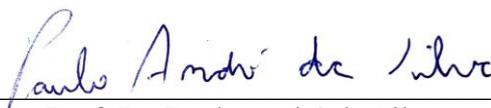
Banca Examinadora



Prof^ª. Dr^ª. Larissa Gomes Rodrigues
Universidade Estácio de Sá – UNESA



Prof. Dr. Flávio Rocha da Silva
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ



Prof. Dr. Paulo André da Silva
Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar forças, saúde e sabedoria para trilhar minha jornada acadêmica.

Ao meu avô Nilson, que sempre foi e será meu maior exemplo de ser humano.

A toda minha família, em especial minha mãe Tânia, meu pai Cláudio e meu irmão Rafael por sempre me apoiar e me ajudar em todos os momentos.

A minha namorada Rayla por estar presente em todos os momentos que precisei e por todo amor e carinho.

Ao meu orientador, professor Dr. Sergian Vianna Cardozo, pela oportunidade, pelos ensinamentos e pela paciência por todas as etapas do meu mestrado.

Ao meu co-orientador, Dr. Salvatore Giovanni De Simone, pela oportunidade e disponibilidade de todo o laboratório e equipamentos para realizarmos a pesquisa da melhor forma possível.

A professora Dr^a Larissa Gomes Rodrigues por todo auxílio e ensinamento no que precisei.

A todos do Núcleo de Pesquisa em Doenças Infecciosas (NPDI) da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), que estiveram juntos em toda essa caminhada, principalmente os colegas de mestrado.

A todos os professores do Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS) que passaram por minha vida acadêmica, me tornando um melhor aluno, profissional e pessoa.

Aos colegas e alunos do PPGBIOTRANS - UNIGRANRIO.

A todos meus amigos pessoais, dos jogos online, da faculdade e da especialização que sempre me fizeram rir, me ajudaram e deram apoio durante a minha caminhada.

À FAPERJ, pela bolsa concedida.

“Tudo parece impossível até que seja feito.”

Nelson Mandela

RESUMO

A COVID-19 é responsável pela atual pandemia em que vivemos. É causada pelo vírus SARS-CoV-2, altamente patogênico e transmissível, apresentando quadros distintos nos pacientes, podendo variar entre casos assintomáticos, quadros de síndrome gripal leve ou quadros respiratórios mais graves, podendo causar óbito, principalmente, em pessoas que apresentam comorbidades. O objetivo do presente estudo foi analisar os aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com suspeita de COVID-19, que foram atendidos no Hospital Municipal José Rabello de Mello, em Guapimirim (RJ), onde foram investigados um total de 161 pacientes. Foram utilizados os critérios clínicos definidos pela OMS para auxílio na análise dos prontuários. Os testes realizados com os soros obtidos foram o Imunoensaio Cromatográfico Rápido (teste rápido) para IgM e o Imunodiagnóstico (ELISA), tanto para IgM, quanto para IgG. Os resultados clínicos mostraram que não houve diferença significativa entre gêneros para casos suspeitos de COVID-19, que a faixa mais acometida foi de 61 a 80 anos e que os sintomas mais presentes foram: febre (aferida ou referida) (95/161; 59,0%), dispnéia (61/161; 37,8%) e tosse (53/161; 32,9%). Os resultados do teste rápido demonstraram 65,8% das amostras reagentes. Em relação ao ELISA, tivemos 44,1% das amostras reagentes para IgM e 38,5% para IgG. Relacionando o teste rápido com o ELISA, foi possível observar um total de 55/161 (34,1%) amostras reagentes para ambos, sendo 24 (43,6%) de pacientes encaminhados para internação e 31 (56,4%) de pacientes que receberam alta hospitalar. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 77,4%, 43,3%, 51,8% e 70,9%, respectivamente. Foi calculado ainda a razão de verossimilhança positiva (51,8%) e negativa (70,9%). Quando comparado os imunodiagnósticos usados no presente estudo, observou-se uma precisão de 0,583 (AUC: 58,3%). O diagnóstico clínico-epidemiológico é uma boa ferramenta para determinação de casos de COVID-19, porém o ELISA se faz necessário para aumentar a precisão diagnóstica. O teste rápido apesar de sua importância, foi pouco eficiente para determinar infecção aguda nos pacientes estudados, devido ao alto número de falso-positivo, e a sua acurácia foi considerada baixa quando comparado ao ELISA.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, teste rápido, ELISA, imunodiagnóstico

ABSTRACT

COVID-19 is responsible for the current pandemic in which we live. It is caused by the SARS-CoV-2 virus, which is highly pathogenic and transmissible, presenting different conditions in patients, which may vary between asymptomatic cases, cases of mild flu syndrome or more severe respiratory conditions, and may cause death mainly in people who have comorbidities. The objective of the present study is to analyze the clinical and laboratory aspects of patients with clinical suspicion of COVID-19, who were seen at the Municipal Hospital José Rabello de Mello in Guapimirim (RJ), where a total of 161 patients were investigated. Clinical criteria defined by WHO were used to assist in the analysis of medical records. The tests performed with the sera obtained were the Rapid Chromatographic Immunoassay (rapid test) for IgM and the Immunodiagnosis (ELISA), for both IgM and IgG. The clinical results showed that there was no significant difference between genders for suspected cases of COVID-19, that the most affected range was 61 to 80 years and that the most common symptoms were: fever (measured or referred) (95/161; 59,0%), dyspnea (61/161; 37.8%) and cough (53/161; 32.9%). The results of the rapid test showed 65.8% of the reagent samples. Regarding the ELISA, we had 44.1% of the samples reactive for IgM and 38.5% for IgG. Relating the rapid test to the ELISA, it was possible to observe a total of 55/161 (34.1%) reagent samples for both, 24 (43.6%) of patients referred for admission and 31 (56.4%) of patients discharged from hospital. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 77.4%, 43.3%, 51.8% and 70.9%, respectively. The positive (51.8%) and negative (70.9%) likelihood ratios were also calculated. When comparing the immunodiagnoses used in the present study, an accuracy of 0.583 was observed (AUC: 58.3%). The clinical-epidemiological diagnosis is a good tool for determining cases of COVID-19, but the ELISA is necessary to increase the diagnostic accuracy. The rapid test, despite its importance, was not efficient to determine acute infection in the studied patients, due to the high number of false positives, and its accuracy was considered low when compared to the ELISA.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, rapid test, ELISA, immunodiagnosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pags
Figura 1. Distribuição do total de casos (A) e óbitos (B) de COVID-19 entre os 20 países com maior número de casos.....	19
Figura 2. Evolução do número de novos casos confirmados de COVID-19 por semana epidemiológica, segundo países com maior número de casos.....	20
Figura 3. Evolução do número de novos óbitos confirmados de COVID-19 por semana epidemiológica, segundo países com maior número de óbitos.....	21
Figura 4. Número de registro de casos novos (A) e óbitos novos (B) de COVID-19 e média móvel dos últimos 7 dias por data de notificação. Brasil 2020-21.....	23
Figura 5. Distribuição dos registros de casos recuperados e em acompanhamento por semana epidemiológica de notificação, Brasil, 2021.....	26
Figura 6. Estrutura viral do agente causador da COVID-19 (SARS-CoV-2).....	27
Figura 7. Processo de entrada do vírus (SARS-CoV-2) na célula hospedeira.....	35
Figura 8. Resposta imunológica da célula hospedeira frente ao agente causador da COVID-19.....	36
Figura 9. Resumo da utilização de testes diagnósticos para detecção da carga viral de acordo com os dias de evolução desde o início da infecção por COVID-19.....	39
Figura 10. Mapa da localização do Município de Guapimirim no estado do Rio de Janeiro, Brasil	52
Figura 11. Fluxograma da realização do imunoensaio cromatográfico rápido, utilizando o kit MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM.....	55
Figura 12. Número de pacientes que apresentaram amostras soro reagentes anti-SARS-CoV-2, pelo teste rápido e pelo ELISA.....	61
Figura 13. Número de pacientes soro reagentes e não-reagentes anti-SARS-CoV-2 pelo ELISA, de acordo com a valor de referência (IgM = 0,270; IgG = 0,210).....	61

LISTA DE QUADROS E TABELAS

	Pags
Quadro 1. Distribuição dos registros de casos e óbitos novos por COVID-19 na SE 08, total, coeficientes de incidência e mortalidade (por 100 mil hab.), segundo região e unidade da federação (UF). Brasil, 2021.....	25
Quadro 2. Interpretação dos resultados imunodiagnósticos (ELISA) para COVID-19.....	56
Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos casos prováveis de COVID-19 atendidos em Guapimirim (RJ), no período de março a julho de 2020.....	59
Tabela 2. Demonstração dos dados quantitativos do MedTeste Coronavírus IgM (teste rápido) em comparação com aqueles obtidos pelo ELISA.....	62

LISTA DE ABREVIACOES

ALT	Alanina aminotransferase (alanine aminotransferase)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilncia Sanitria (National Health Surveillance Agency)
APC's	Células apresentadoras de antígenos (antigen-presenting cell)
AST	Aspartato aminotransferase (aspartate aminotransferase)
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging)
CDC	Centro de Controle e Preveno de Doenas (Centers for Disease Control and Prevention)
CDTS	Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (Center for Technological Development in Health)
CLIA	Teste de quimioluminescência (chemiluminescence test)
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPK	Creatinofosfoquinase (creatinophosphokinase)
ECA2	Enzima conversora da angiotensina 2 (angiotensin converting enzyme 2)
ECLIA	Teste de eletroquimioluminescência (electrochemiluminescence test)
ELISA	Ensaio de imunoabsoro enzimtica (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EPI	Equipamento de proteo indivudal (Individual Protection Equipment)
FAPERJ	Fundao de Amparo  Pesquisa do Rio de Janeiro
FIOCRUZ	Fundao Oswaldo Cruz (Oswald Cruz Foundation)
G-CSF	Fator estimulante da colnia de granulócitos (Granulocyte colony-stimulating factor)
Hab	Habitantes (habitants)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (human virus)

	immunodeficiency)
IFN- γ	Interferon gama (Interferon gamma)
IgA	Imunoglobulina A (immunoglobulin A)
IgG	Imunoglobulina G (immunoglobulin G)
IgM	Imunoglobulina M (immunoglobulin M)
IL-10	Interleucina 10 (Interleukin 10)
IL-17	Interleucina 17 (Interleukin 17)
IL-1ra	Receptor Antagonista da interleucina 1 (interleukin-1 receptor antagonist)
IL-1 β	Interleucina 1 beta (Interleukin 1 beta)
IL-2	Interleucina 2 (Interleukin 2)
IL-6	Interleucina 6 (Interleukin 6)
IL-7	Interleucina 7 (Interleukin 7)
IL-8	Interleucina 8 (Interleukin 8)
LBA	Lavado broncoalveolar (bronchoalveolar lavage)
LDH	Desidrogenase Láctica (lactic dehydrogenase)
MCP1	Proteína quimiotática de monócitos (monocyte chemoattractant protein 1)
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio (Middle East Respiratory Syndrome)
MHCII	Moléculas do complexo de histocompatibilidade 2 (histocompatibility complex 2 molecules)
MIP-1 α	Proteínas Inflamatórias dos Macrófagos 1 alfa (Macrophage Inflammatory Proteins alfa)
MIP-1 β	Proteínas Inflamatórias dos Macrófagos 1 beta (Macrophage Inflammatory Proteins beta)
NK	Célula matadora natural (Natural Killer)
NPDI	Núcleo de Pesquisa em Doenças Infecciosas
O ₂	Oxigênio (Oxygen)
OMS	Organização Mundial da Saúde (World Health Organization)
ORF	Fase aberta de leitura (open reading frame)
PCR	Proteína C Reativa
RT-qPCR	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real

RV-	Razão de verossimilhança negativa (negative likelihood ratio)
RV+	Razão de verossimilhança positiva (positive likelihood ratio)
SAM	Síndrome de ativação de macrófagos (Macrophage activation syndrome)
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus)
SE	Semana Epidemiológica (Epidemiological Week)
SG	Síndrome Gripal (flu syndrome)
Shlh	Linfocitose hemofagocítica secundária (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis)
SIVEP-Gripe	Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (Influenza Epidemiological Surveillance System)
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SUS	Sistema Único de Saúde (Health Unic System)
TC	Tomografia computadorizada (computed tomography)
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução (High resolution computed tomography)
TCD4+	Linfócito T do grupamento de diferenciação 4 (cluster of differentiation 4 T lymphocyte)
TCD8+	Linfócito T do grupamento de diferenciação 8 (cluster of differentiation 8 T lymphocyte)
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)
UF	Unidade de Federação (Federation Unit)
UNIGRANRIO	Universidade do Grande Rio
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo (Intensive treatment unit)
VHS	Exame de velocidade de hemossedimentação (Examination of erythrocyte sedimentation speed)
VP-	Valor preditivo negativo (negative predictive value)
VP+	Valor preditivo positivo (positive predictive value)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1.BREVE HISTÓRICO	17
2.2.EPIDEMIOLOGIA	18
2.2.1. No mundo	18
2.2.2. No Brasil	21
2.3.AGENTE ETIOLÓGICO.....	27
2.4.TRANSMISSÃO	29
2.5.SINTOMAS E EVOLUÇÃO CLÍNICA.....	30
2.6.RESPOSTA IMUNE.....	33
2.7.FISIOPATOLOGIA	35
2.8.DIAGNÓSTICO	38
2.8.1. Biologia Molecular	39
2.8.2. Testes sorológicos	40
2.8.3. Achados radiológicos	43
2.8.4. Outros testes laboratoriais	45
2.9.PROGNÓSTICO	45
2.10. PROFILAXIA	46
2.11. TRATAMENTO	48
3. OBJETIVOS	51
3.1.OBJETIVO GERAL	51
3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
4. MATERIAL E MÉTODOS	52
4.1.ÁREA DE ESTUDO	52
4.2.ASPECTOS ÉTICOS.....	53
4.3.ANÁLISE DE PRONTUÁRIO MÉDICO.....	53
4.4.DEFINIÇÃO DE CASO DE COVID-19.....	54
4.5.AMOSTRAS	54
4.6.IMUNOENSAIO CROMATOGRÁFICO RÁPIDO (TESTE RÁPIDO).....	55
4.7.IMUNODIAGNÓSTICO (ELISA)	56
4.8.ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
4.9.VÍNCULO DA PESQUISA.....	57
5. RESULTADOS	58
5.1.DIAGNÓSTICO CLÍNICO	58

5.2.IMUNOENSAIO CROMATOGRÁFICO RÁPIDO (TESTE RÁPIDO).....	60
5.3.ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA (ELISA)	60
5.4.TESTE RÁPIDO vs ELISA	62
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÕES	73
8. BIBLIOGRAFIA	74
9. ANEXOS	90
Anexo I.....	91
Anexo II	92

1. INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela COVID-19, nome dado em função do agente etiológico e do ano de surgimento, vem causando, desde então, um impacto negativo em quase todos os países do mundo, tanto no âmbito socioeconômico, quanto no de saúde pública. O vírus causador desta doença é do gênero *Coronavirus* e tem a capacidade de desenvolver no paciente a Síndrome Respiratória Aguda Grave *Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), caracterizada por uma alta taxa de mortalidade, escassez de contramedidas terapêuticas e elevada capacidade de transmissão, principalmente via aerossóis (KIM et al., 2020).

No início da pandemia o diagnóstico do SARS-CoV-2 foi confirmado em pacientes hospitalizados na cidade de Wuhan, China, por meio de lavado bronco-alveolar e cultura, além da biologia molecular (PCR), com posterior sequenciamento do genoma completo. A análise completa do genoma viral classificou-o como um betacoronavírus, que também inclui o SARS-CoV, descoberto em humanos, morcegos e outros animais selvagens (BELASCO & FONSECA, 2020).

O *Coronavirus* é caracterizado por apresentar RNA de sentido positivo com envelope, variando de 90 nm a 160 nm de diâmetro, com projeções semelhantes a pontas em sua superfície, assemelhando-se a uma coroa, quando visto em microscópio eletrônico, por isso recebe tal denominação. Quatro vírus “corona”, nomeadamente HKU1, NL63, 229E e OC43, estão em circulação em humanos e geralmente causam doença respiratória leve (SINGHAL, 2020).

Nas duas últimas décadas, dois eventos aconteceram em que o cruzamento entre um betacoronavírus oriundo de animais, se adaptaram aos humanos e resultaram no aparecimento de doenças graves. Inicialmente, em 2002 e 2003, tivemos o primeiro caso em que um novo coronavírus, classificado como beta, originado de morcegos, entrou em contato com humanos por meio de hospedeiros intermediários, na província de Guangdong, na China. Esse vírus ficou conhecido como SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave *Coronavirus*) e afetou 8.422 pessoas, principalmente na cidade de Hong Kong, na China e no Japão, resultando em 916 mortes (11% de mortalidade) antes de ter sua disseminação contida. Cerca de uma década depois, em 2012, tivemos o aparecimento do MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), também originada do morcego. Seu surgimento foi na Arábia Saudita com camelo dromedário sendo seu hospedeiro, afetando aproximadamente 2.494 pessoas e causando 858 mortes (34% de mortalidade) (SINGHAL, 2020).

A COVID-19 é caracterizada como uma doença altamente transmissível e patogênica, causando quadros de síndrome gripal, incluindo tosse, febre, dispneia e fadiga de forma inicial, podendo evoluir para casos moderados, graves e críticos que incluem sintomas relacionados com uma síndrome respiratória aguda grave, insuficiência renal e pneumonia (POLAND, 2020; SHEREEN et al., 2020; WU et al., 2020).

É difícil estimar os indivíduos assintomáticos que foram infectados pelo SARS-CoV-2, enquanto os indivíduos sintomáticos começam a manifestar o quadro cerca de 4 dias após a contaminação. O tratamento sintomático e a oxigenoterapia constituem a base terapêutica para pacientes internados, além de ventilação mecânica para os casos de insuficiência pulmonar (VELAVAN & MEYER, 2020). A principal e mais eficiente medida profilática adotada atualmente é a vacinação em massa, contudo até que se obtenha uma taxa de cobertura vacinal da população entre 70% e 90%, não se pode negligenciar as medidas de controle em vigor (OMS, 2021).

Sabe-se que existe um esforço global para entender melhor a natureza, a duração e os principais fatores relacionados a resposta imune frente a infecção pelo SARS-CoV-2. O exame padrão “ouro” preconizado pela OMS é a RT-PCR, que é capaz de detectar o material genético do vírus, porém o paciente deve realizar o teste após 5-6 dias após o contato com o indivíduo que foi reagente ao SARS-CoV-2 ou em cerca de 8 dias do início dos sintomas (REIS & SILVA, 2020). Além da limitação do tempo para realização deste teste, durante a fase de viremia, um outro fator limitante é o custo elevado de infraestrutura, equipamentos e profissionais bem treinados para a interpretação dos resultados. Os testes sorológicos são comparativamente mais simples e mais fáceis de executar, mas sua utilidade pode ser limitada pelo desempenho e pelo fato de os anticorpos produzidos surgirem tardiamente durante o curso da doença e por isso, os resultados podem ser inconclusivos e muitas das vezes falso negativos.

Portanto, o desenvolvimento e o aprimoramento de ensaios imunológicos com elevada sensibilidade e especificidade se torna fundamental e de extrema importância para detecção de anticorpos produzidos em pacientes convalescentes e os indivíduos assintomáticos. O Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/FIOCRUZ) desenvolveu um ensaio imunoenzimático, o ELISA, que é capaz de detectar a presença de anticorpos IgM, IgA e IgG anti-SARS-CoV-2, com especificidade e sensibilidade em torno de 99,7%. Os referidos testes foram utilizados como parâmetros diagnósticos nas amostras de pacientes, com clínica sugestiva de COVID-19 utilizadas no presente estudo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. BREVE HISTÓRICO

No dia 31 de dezembro de 2019, hospitais localizados em Wuhan, na China, relataram casos de pneumonia idiopática, tendo como origem da infecção um mercado atacadista, localizado na província de Hubei, que posteriormente foi interditado. Entretanto, devido a um festival local levou um grande fluxo de visitantes à região no final do ano, favorecendo a disseminação do agente para outras regiões da China. Por meio do uso da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-qPCR), pesquisadores conseguiram identificar a causa do surto infeccioso, descrevendo-o como um novo coronavírus (SARS-CoV-2) e mais tarde ficando conhecido COVID 19. O número de casos diagnosticados pela RT-qPCR teve um aumento rápido, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a COVID-19 como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, no dia 20 de janeiro de 2020 e subsequentemente como uma pandemia. No mês de fevereiro de 2020, a China continental relatou cerca de 77 mil casos e outros 33 países notificaram também 2.549 casos, com 34 óbitos. Nesse período o número de casos registrados no mundo era de 80.239 com 2.700 óbitos evoluindo para um total de 60.803.071 casos e 1.428.951 óbitos até o mês de novembro de 2020 (ALGAISSI et al., 2020; HOPKINS, 2021).

Se tratando do Brasil, apenas no dia 3 de fevereiro de 2020 foi declarado a COVID-19 como uma emergência nacional de saúde pública. Isso fez com que o país desenvolvesse um plano nacional de emergência e, também o estabelecimento inicial de instalações para o diagnóstico molecular em todas as redes laboratoriais de saúde pública. O primeiro caso confirmado foi no dia 25 de fevereiro de 2020 em um paciente que estava retornando para São Paulo, de uma viagem que fez para a Itália. É importante ressaltar que São Paulo é a cidade de maior importância econômica da América do Sul e a que recebe o maior número de voos internacionais. Em 14 de Julho de 2020, o Brasil passou a representar cerca de 55% do número de casos de toda a América Latina, com 1.864.681 casos e 72.100 óbitos. Esses dados epidemiológicos contribuíram para uma rápida dispersão da doença para países como México, Peru, Chile, Colômbia e Panamá (de SOUZA et al. 2020).

O enfrentamento e a preparação da vigilância laboratorial do SARS-CoV-2 na América Latina, ficou centrada em uma rede de laboratórios com referência nacional, porém passou e vem passando por muitos problemas como escassez de reagentes, falta de equipamentos, desvio

de verbas destinadas a saúde, condições precárias de trabalho e uma alta jornada de trabalho (por vezes desumanas) impostas aos profissionais da saúde (de SOUZA et al., 2020).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

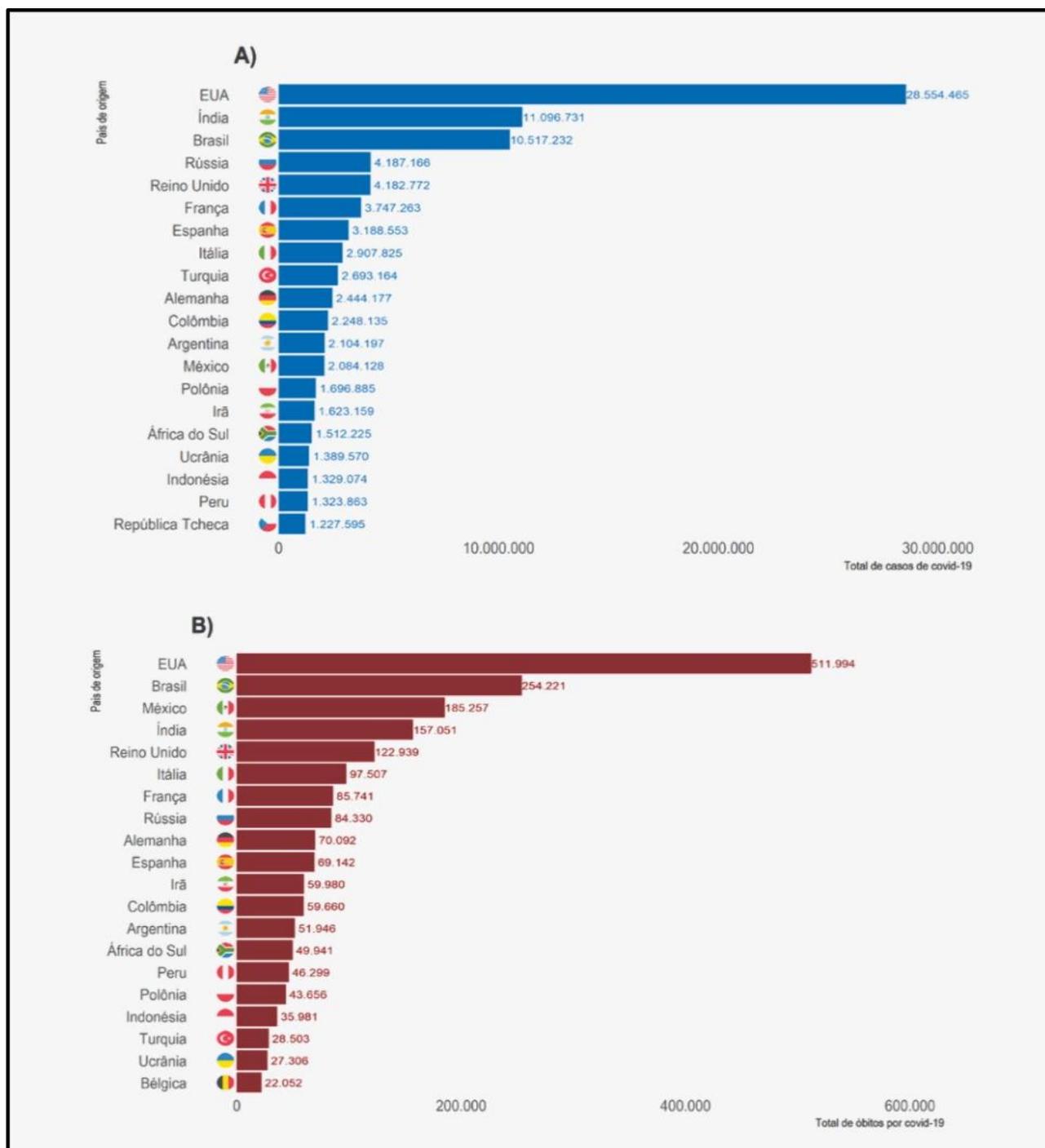
2.2.1. No mundo

Até o final da semana epidemiológica (SE) 08 de 2021, no dia 27 de fevereiro, foram confirmados 113.784.735 casos de COVID-19 em todo o mundo. O país que apresentou o maior número de casos acumulados foi os Estados Unidos (28.554.465), seguido da Índia, (11.096.731), do Brasil (10.517.232), da Rússia (4.187.166) e do Reino Unido (4.182.772). Em relação aos óbitos em escala global, observou-se 2.525.401 confirmados. Novamente, ganhando destaque, o país que apresentou o maior número de óbitos, foi os Estados Unidos (511.994), seguido do Brasil (254.221), do México (185.257), da Índia (157.051) e do Reino Unido (122.939) (Figura 1) (WHO, 2021; BRASIL, 2021).

O coeficiente de incidência bruto no mundo até SE 08/21 foi de 14.597,5 casos para cada 1 milhão de habitantes. Em países com população acima de 1 milhão de habitantes, a maior incidência foi identificada na República Tcheca (114.632,3 casos/milhão hab.), seguida pela Eslovênia (91.213,7/1 milhão hab.), Israel (89.345,7/milhão hab.), Estados Unidos (86.266,6/1 milhão hab.), Panamá (78.902,3/1 milhão hab.), Portugal (78.833,7/1 milhão hab.), Lituânia (72.491,5/1 milhão hab.), Bahrein (71.567,5/1 milhão hab.), Espanha (68.197,4/1 milhão hab.) e Geórgia (67.811,0/1 milhão hab.) O Brasil não ficou entre os 20 países com maior incidência, apresentando uma taxa de 49.666,8 casos/milhão hab. (BRASIL, 2021; WHO, 2021; PAHO, 2021).

Se tratando do coeficiente de mortalidade, o mundo apresentou uma taxa de 324,0 óbitos/milhão de hab. Entre os países com população acima de 1 milhão de hab., a Bélgica apresentou o maior coeficiente (1.902,7/milhão hab.), seguida pela República Tcheca (1.885,7/milhão hab.), Eslovênia (1.845,2/milhão hab.), Reino Unido (1.811,0/milhão hab.), Itália (1.612,7/milhão hab.) e Portugal (1.596,2/milhão hab.). O Brasil apresentou um coeficiente de 1.200,5 óbitos/milhão hab., ocupando a décima nona posição no *ranking* mundial (BRASIL, 2021; WHO, 2021).

Figura 1. Distribuição do total de casos (A) e óbitos (B) de COVID-19 entre os 20 países com maior número de casos.



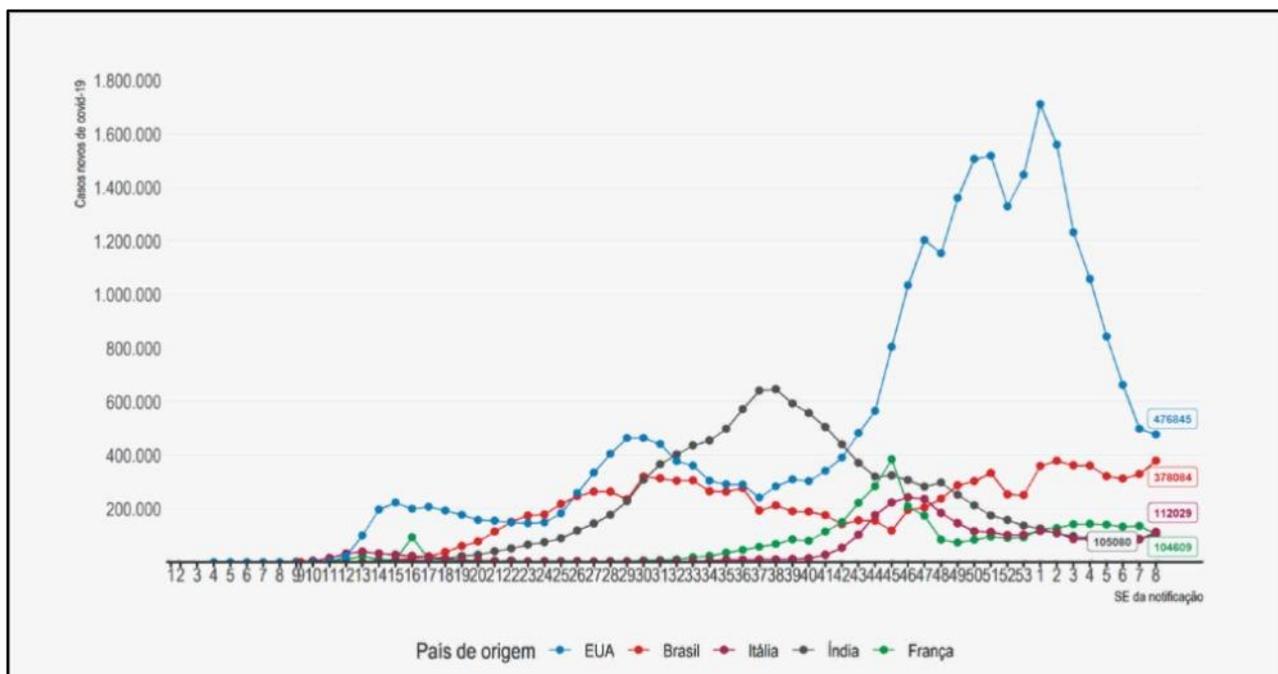
Fonte: Our in Data – <https://ourworldindata.org/coronavirus> - atualizado em 27/02/2021

Até o final da SE 08/21, 65,9% das pessoas infectadas por COVID-19 no mundo obtiveram uma recuperação da doença. A Índia apresentou o maior número de recuperados (10.775.169 - 14,4% do total mundial), seguido pelo Estados Unidos (10.696.300 - 14,3%),

Brasil (9.386.440 - 12,5%), Rússia (3.756.808 - 5,0%) e Turquia (2.565.723 - 3,4%) (BRASIL, 2021; WHO, 2021).

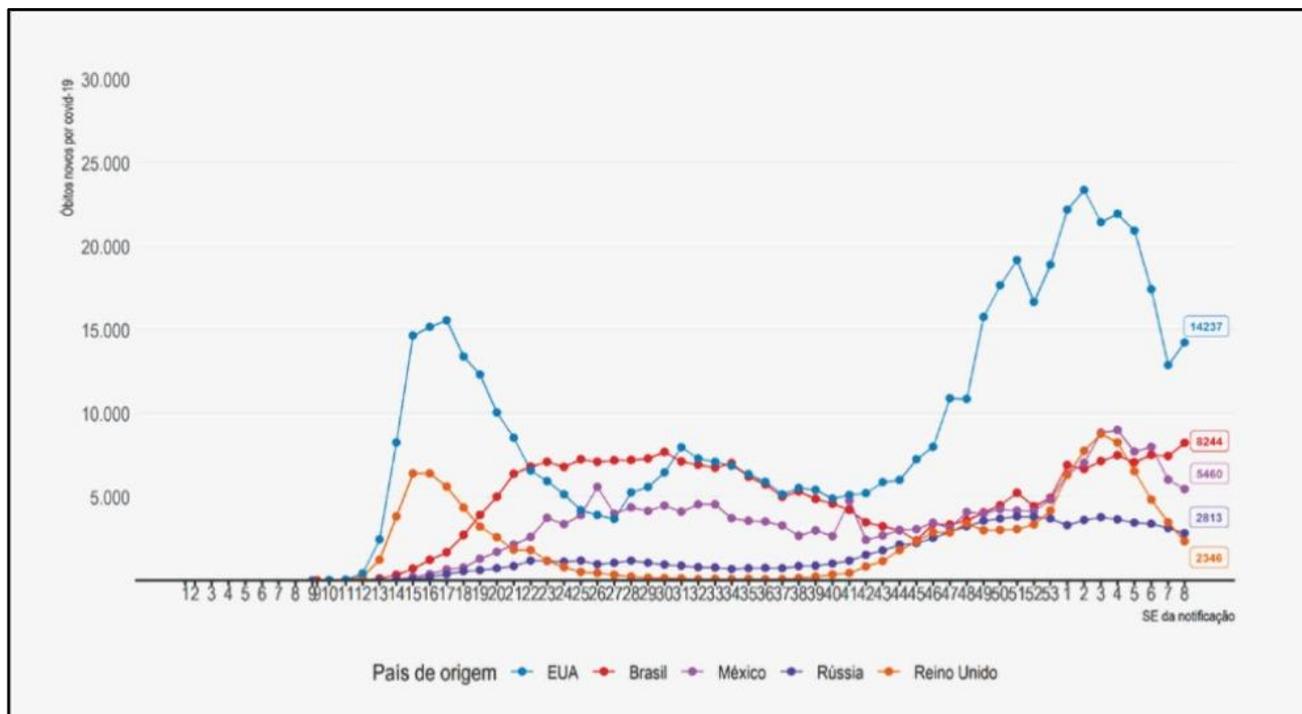
As figuras 2 e 3 mostram a evolução do número de casos novos registrados por COVID-19 por SE nos cinco países mais afetados pela doença. É importante considerar que cada país está em uma fase específica da pandemia, logo alguns irão apresentar um crescimento dos casos, enquanto outros, por já terem passado pelos “picos”, apresentaram um decréscimo destes números. Novamente se destacando, os Estados Unidos apresentaram uma ascensão de casos novos a partir da SE 40/20 que, apesar de apresentar algumas variações no decorrer das SEs, se manteve em crescimento até a SE 01/21. Na SE 02 até a 04/21, o país apresentou consecutivas reduções de novos casos. Contudo, permanece como o país com o maior número de casos novos no mundo com base na última SE, registrando um total de 476.845 casos. O Brasil obteve um aumento no número de casos novos na SE 08, alcançando 378.084 registros e o segundo maior número de casos no mundo. A Itália apresentou um aumento no número de casos novos na SE 08/21, registrando 112.029 novos casos. A Índia foi o quarto país a apresentar o maior número de novos casos, sendo que nesta SE 08 registrou 105.080 casos. A França registrou 104.609 novos casos na mesma SE (BRASIL, 2021; WHO, 2021).

Figura 2. Evolução do número de novos casos confirmados de COVID-19 por semana epidemiológica, segundo países com maior número de casos.



Fonte: Our World in Data – <https://ourworldindata.org/coronavirus> - atualizado em 27/02/2021

Figura 3. Evolução do número de novos óbitos confirmados de COVID-19 por semana epidemiológica, segundo países com maior número de óbitos.



Fonte: Our World in Data – <https://ourworldindata.org/coronavirus> - atualizado em 27/02/2021

Se tratando de óbitos, na SE 08/21, os Estados Unidos registraram o maior número de óbitos novos em todo mundo, alcançando 14.237 óbitos, após um pequeno aumento de registros. O Brasil foi o segundo país com maior número de óbitos novos, alcançando 8.244 óbitos. O México apresentou uma redução nos registros nesta SE 08, ocorrendo um total de 5.460 óbitos novos. A Rússia apresentou 2.813 óbitos novos, enquanto o Reino Unido 2.346, ocupando as posições seguintes no ranking mundial de novos óbitos (BRASIL, 2021; WHO, 2021).

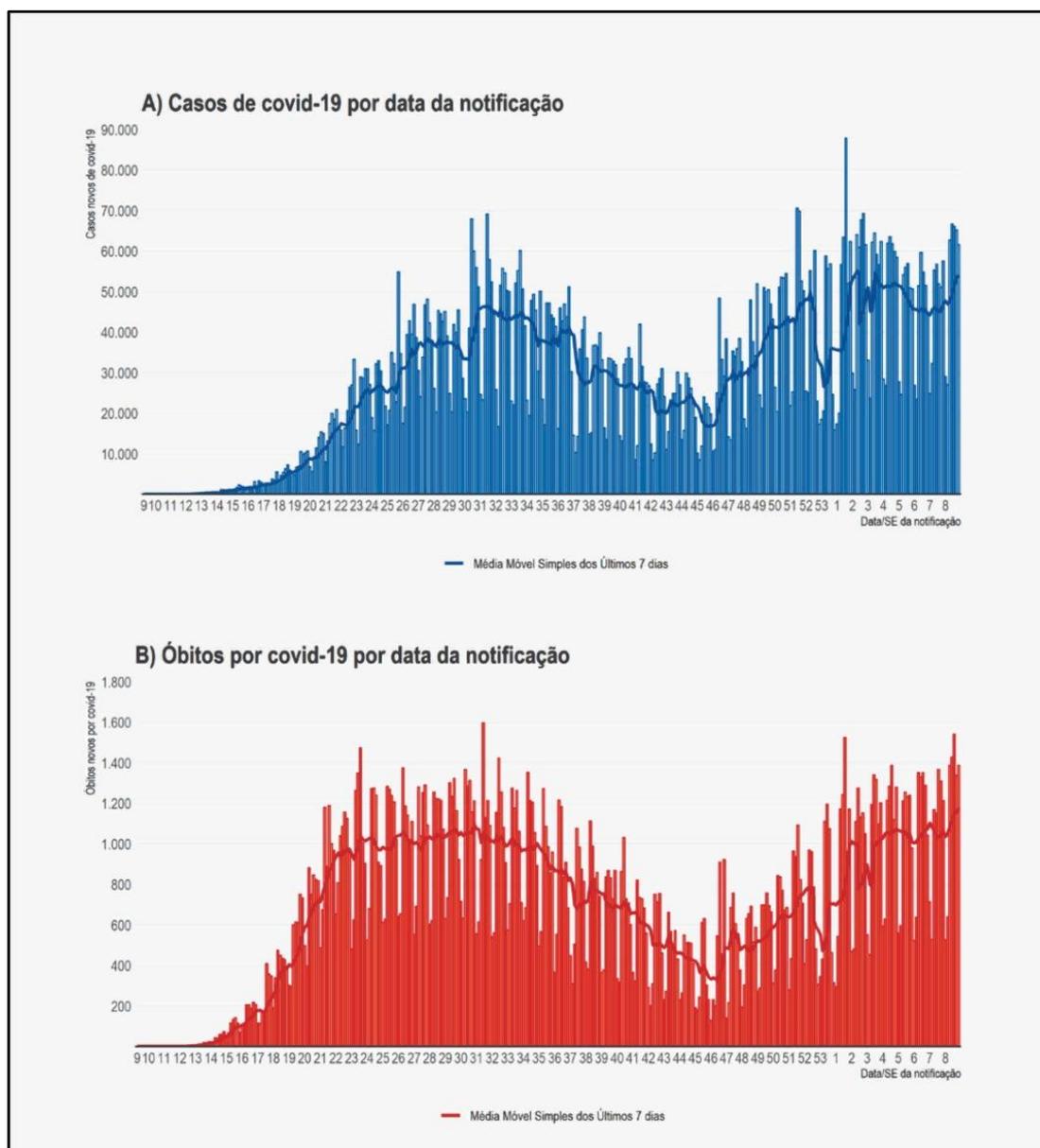
2.2.2. No Brasil

Em relação ao Brasil, a vigilância epidemiológica a respeito de vírus respiratórios é desenvolvida por meio de uma Rede de Vigilância Sentinela de Síndrome Gripal (SG) e de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), aliada e articulada com Laboratórios de Saúde

Pública. Os serviços de saúde sentinelas que compõe essa rede, tem como objetivo a captação de casos de SG e SRAG que foram hospitalizados e SRAG que progrediram para óbito, para através de estudos epidemiológicos desses casos, além do conhecimento acerca dos vírus circulantes, possam ser traçadas as devidas medidas de prevenção e controle das doenças. Esse monitoramento é realizado através de coletas de amostras clínicas (nasofaringe) e encaminhamento para os laboratórios de referência do país, para pesquisa de vírus respiratórios, seguida da notificação e registro dos casos no sistema de informação SIVEP-Gripe. Toda essa vigilância epidemiológica atual busca identificar precocemente a ocorrência de casos de COVID-19, estabelecer critérios tanto para notificação quanto para o registro, estabelecer os procedimentos padronizados para investigação laboratorial, monitorar e descrever padrões de morbidade e mortalidade acerca da doença, analisar e monitorar características clínicas e epidemiológicas do vírus, estabelecer medidas eficientes de prevenção e controle e também realizar uma comunicação transparente e cuidadosa a respeito da situação do país, em relação a pandemia (BRASIL, 2021).

O Ministério da Saúde recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 no Brasil, no dia 26 de fevereiro de 2020 e foram confirmados 10.517.232 casos e 254.221 óbitos no Brasil até a SE 08/21. O maior registro no número de novos casos (87.843 casos) ocorreu no dia 07 de janeiro de 2021, enquanto o de novos óbitos (1.595 óbitos) ocorreu no dia 29 de julho de 2020. Em relação aos casos, a média móvel de casos registrados na SE 08/21 foi de 54.012, enquanto na SE 07/21 foi de 47.056, ou seja, tivemos um aumento de 15% no número de casos novos. Em relação aos óbitos, a média móvel registrada na SE 08/21 foi de 1.178, representando um aumento de 11% em relação à média de registros da SE 07 (Figura 4) (SVS, 2021).

Figura 4. Número de registro de casos novos (A) e óbitos novos (B) de COVID-19 e média móvel dos últimos 7 dias por data de notificação. Brasil 2020-21.



Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Dados atualizados em 27/2/2021, às 18h, sujeitos a revisões.

Durante a SE 08/21 foram registrados um total de 378.084 casos novos e 8.244 óbitos novos por COVID-19 no Brasil. Para o país, a taxa de incidência até o dia 27 de fevereiro de 2021 foi de 4.966,7 casos/100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade foi de 120,1 óbitos/100 mil habitantes. Ao decorrer das semanas epidemiológicas em 2020 até a SE 08/21, os casos e óbitos novos se mostraram heterogêneos entre as diversas regiões do país. O Sudeste foi a região com maior número absoluto de casos novos, seguido do Sul, Nordeste, Centro-

Oeste e Norte. No que tange aos óbitos, na SE 08/21, o Sudeste também foi aquele com maior número absoluto de óbitos novos no país, seguido pela Região Nordeste, Sul, Norte e Centro-Oeste, respectivamente. O número de casos novos de covid-19 foi de 123.134 no Sudeste, 81.409 no Nordeste, 99.954 no Sul, 36.601 no Norte e 36.986 no Centro-Oeste; o número de óbitos novos foi 3.522 no Sudeste, 1.601 no Nordeste, 590 no Centro-Oeste, 1.490 no Sul e 1.041 no Norte (BRASIL, 2021).

Conforme mostrado no Quadro 1, observa-se que a região Norte registrou um coeficiente de incidência de 6.232,3 casos/100 mil hab. e mortalidade de 144,6 óbitos/100 mil hab. Roraima apresentou a maior incidência do país, 12.956,0 casos/100 mil hab., superando até mesmo a taxa de incidência da própria região Norte. A maior taxa de mortalidade do país e da região Norte foi do Amazonas, que apresentou 257,4 óbitos/100 mil hab. A região Nordeste teve uma incidência de 4.290,7 casos/100 mil hab. e mortalidade de 98,2 óbitos/100 mil hab., com o estado de Sergipe apresentando a maior incidência (6.491,8 casos/100 mil hab.) e mortalidade (127,4 casos/100 mil hab.) da região. Na região Sudeste a incidência foi de 4.291,0 casos/100 mil hab. e a mortalidade de 131,8 óbitos/100 mil hab., com o estado do Espírito Santo apresentando a maior incidência (8.001,6 casos/100 mil hab.) e o Rio de Janeiro a maior mortalidade (190,2 óbitos/100 mil hab.). A região Sul registrou uma incidência de 6.462,4 casos/100 mil hab. e mortalidade de 103,6 óbitos/100 mil hab., com Santa Catarina apresentando a maior taxa de incidência (9.221,8 casos/100 mil hab.) e o Rio Grande do Sul com a maior taxa de mortalidade (108,1 óbitos/100 mil hab.). Por fim, a região Centro-Oeste, que apresentou a maior incidência e mortalidade do país (6.792,9 casos/100 mil hab. e 135,3 óbitos/100 mil hab.), teve o Distrito Federal com a maior taxa de incidência (9.676,0 casos/100 mil hab.) e o Mato Grosso com a maior taxa de mortalidade (161,3 óbitos/100 mil hab.) da região (SES, 2021).

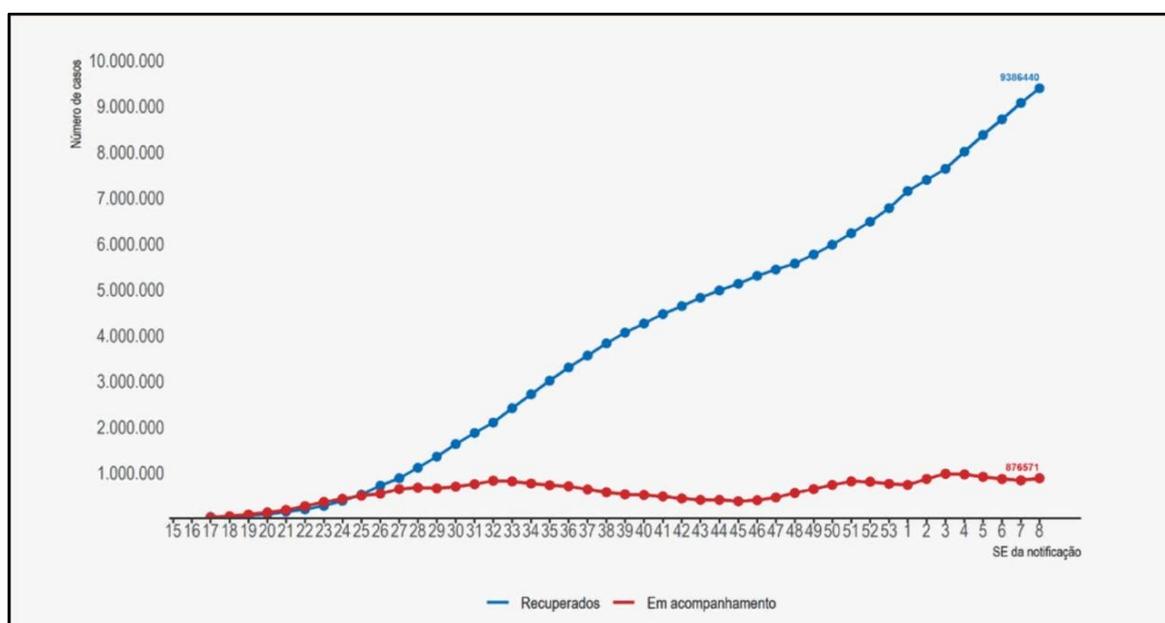
Quadro 1. Distribuição dos registros de casos e óbitos novos por COVID-19 na SE 08, total, coeficientes de incidência e mortalidade (por 100 mil hab.), segundo região e unidade da federação (UF). Brasil, 2021.

REGIÃO/UF	CASOS CONFIRMADOS			ÓBITOS CONFIRMADOS		
	NOVOS	TOTAL	INCIDÊNCIA	NOVOS	TOTAL	MORTALIDADE
Norte	36.601	1.163.726	6.232,3	1.041	26.992	144,6
AC	2.594	57.337	6.410,2	39	996	111,4
AM	10.349	315.599	7.500,5	422	10.831	257,4
AP	1.631	83.505	9.689,9	18	1.139	132,2
PA	9.329	363.916	4.187,4	311	8.577	98,7
RO	6.290	147.999	8.238,4	147	2.832	157,6
RR	2.332	81.776	12.956,0	63	1.100	174,3
TO	4.076	113.594	7.143,2	41	1.517	95,4
Nordeste	81.409	2.461.734	4.290,7	1.601	56.313	98,2
AL	3.223	131.066	3.910,6	66	2.989	89,2
BA	29.420	680.904	4.560,4	601	11.729	78,6
CE	15.085	422.782	4.601,9	321	11.259	122,6
MA	3.376	219.233	3.081,5	108	5.032	70,7
PB	8.441	219.723	5.439,7	127	4.471	110,7
PE	9.303	298.859	3.107,7	135	10.974	114,1
PI	4.104	173.290	5.280,8	88	3.326	101,4
RN	5.523	165.344	4.678,4	106	3.578	101,2
SE	2.934	150.533	6.491,8	49	2.955	127,4
Sudeste	123.134	3.819.505	4.291,0	3.522	117.290	131,8
ES	8.717	325.190	8.001,6	132	6.396	157,4
MG	37.843	874.884	4.108,9	837	18.431	86,6
RJ	10.730	582.164	3.352,3	868	33.035	190,2
SP	65.844	2.037.267	4.401,2	1.685	59.428	128,4
Sul	99.954	1.951.151	6.462,4	1.490	31.292	103,6
PR	31.260	643.344	5.586,1	515	11.635	101,0
RS	36.328	638.996	5.594,0	590	12.343	108,1
SC	32.366	668.811	9.221,8	385	7.314	100,8
Centro-Oeste	36.986	1.121.116	6.792,9	590	22.334	135,3
DF	6.638	295.615	9.676,0	84	4.831	158,1
GO	15.591	395.572	5.560,8	235	8.510	119,6
MS	5.873	180.986	6.442,2	108	3.306	117,7
MT	8.884	248.943	7.059,8	163	5.687	161,3
Brasil	378.084	10.517.232	4.966,7	8.244	254.221	120,1

Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Dados atualizados em 27/02/2021, às 19h, sujeitos à revisão.

Em relação ao número de casos recuperados de COVID-19, ao final da SE 08/21, o Brasil apresentava uma estimativa de 9.386.440 casos recuperados e 876.571 casos em acompanhamento. O número de casos recuperados no Brasil é estimado por um cálculo composto que leva em consideração os registros de casos e óbitos confirmados, reportados pelas secretarias estaduais de saúde, e o número de pacientes hospitalizados registrados no Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEPGripe). Inicialmente, são identificados os pacientes que se encontram hospitalizados por SRAG, sem registro de óbito ou com alta no sistema. De forma complementar, são considerados os casos leves com início dos sintomas há mais de 14 dias que não estão hospitalizados, somados aos que foram hospitalizados e receberam alta (com registro no SIVEP-Gripe) e que não evoluíram para óbito. São considerados como “em acompanhamento” todos os casos notificados, nos últimos 14 dias, pelas secretarias estaduais de saúde e que não evoluíram para óbito. Além disso, dentre os casos que apresentaram SRAG e foram hospitalizados, consideram-se “em acompanhamento” todos aqueles que foram internados nos últimos 14 dias e que não apresentam registro de alta ou óbito no SIVEP-Gripe (SES, 2021).

Figura 5. Distribuição dos registros de casos recuperados e em acompanhamento por semana epidemiológica de notificação. Brasil, 2021.

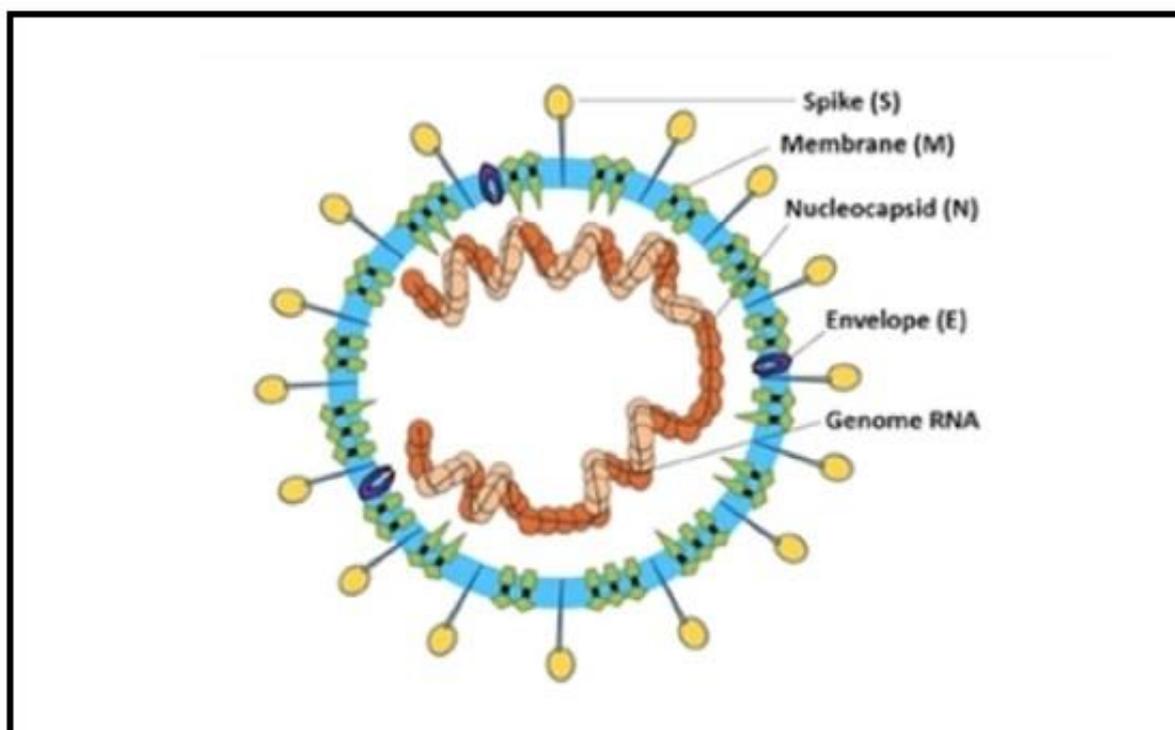


Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Dados atualizados em 27/02/2021, às 19h, sujeitos à revisão.

Esses dados mencionados acima são relativos a boletins epidemiológicos divulgados durante a pandemia, até o dia 24 de agosto de 2021, temos um total de 212.357.898 casos confirmados de COVID-19, incluindo 4.439.843 mortes, notificados à OMS ao redor do mundo (OMS, 2021).

2.3. AGENTE ETIOLÓGICO

Figura 6. Estrutura viral do agente causador da COVID-19 (SARS-CoV-2)



Fonte: Li G et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020, 92 (4):424-432

O gênero *Coronavirus* pertence a ordem Nidovirales e a família Coronaviridae, caracterizada por ser uma extensa família de vírus, capazes de infectar tanto humanos quanto outros animais, tais como: morcegos, gatos, camelos, gados, dentre outros. É subdividida em duas famílias: Orhtocoronaviridae e Torovirinae, sendo que a primeira é a subdivisão a qual pertence o novo coronavírus, que por sua vez também é subdividida em 4 gêneros (α , β , γ e δ). Os dois primeiros gêneros são conhecidos pela sua capacidade de infectar mamíferos, diferente dos outros dois, caracterizados por infectar aves (MEYER et al., 2014; GUO et al., 2020).

A capacidade que o coronavírus tem de atravessar barreiras entre as espécies é tida como rara, porém historicamente quando isso ocorreu, se tornaram patógenos de grande importância à saúde pública devido as epidemias que causaram nas últimas duas décadas, se tratando do SARS-CoV e do MERS-CoV e atualmente a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (CDC, 2021).

O SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19, tem como característica ser um vírus envelopado, com aproximadamente entre 90 a 160 nm de diâmetro e com uma fita de RNA de polaridade positiva e simples, com cerca de 26 a 43 kb, sendo envolvido por uma bicamada lipídica. Seu genoma possui duas regiões não traduzidas e uma única fase aberta de leitura (ORF – *open reading frame*). Também codifica 4 proteínas estruturais importantes que são a espícula ou *spike* (S), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e de membrana (M), sendo necessárias para a formação da partícula viral. Além das proteínas estruturais, o RNA codifica 2 poliproteínas precursoras (pp1a e pp1ab) que são processadas em proteínas não estruturais, 16 no total (nsP1-16), importantes para o vírus durante os processos de transcrição e replicação do RNA (KUMAR, 2020; ANDERSEN, 2020). Entre as principais proteínas não estruturais podemos citar a nsP3 (protease do tipo papaína), nsP5 (quimiotripsina), nsp12 (RNA polimerase dependente de RNA) e nsP13 (helicase) (CHAN et al., 2020).

Historicamente já foram relatados ao todo 7 membros da família Coronaviridae responsáveis por causar infecções em humanos e todos eles pertencem ao gênero *betacoronavirus*, inclusive o SARS-COV-2. Um detalhe importante na sua morfologia são as espículas que se assemelham a formação de uma coroa, por isso recebe esse prefixo oriundo do latim - “corona”. Tais espículas proteicas além da morfologia, são importantes e necessárias para a invasão celular e existem sinais evolutivos presentes em genomas estudados, que demonstram diferentes tipos de formação da coroa de espículas, entre os membros do gênero betacoronavírus. Em análises genéticas realizadas com o SARS-COV-2, pesquisadores identificaram mutações adaptativas, ocorridas principalmente na subunidade S1, no gene da proteína spike (S), que tornou o vírus capaz de se ligar aos hospedeiros com alta afinidade pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), fato que favoreceu a transmissão, disseminação e contaminação da população e também sendo base para estudos de pessoas que apresentaram uma alta carga viral devido a comorbidades e características genéticas, que por sua vez faziam uma determinada pessoa possuir uma alta expressão da enzima ECA2, consequentemente aumentando a capacidade de infecção viral no paciente (ANDERSEN et al., 2020; CORMAN et al., 2018).

Análises filogenéticas realizadas com o SARS-CoV-2, demonstraram que esse vírus compartilha 96% de identidade do genoma, em sua totalidade, com o coronavírus de morcego (Bat-CoV RaTG13), 91,02 % com o genoma de pangolin (Pangolin-CoV) e também 79 % com SARS-CoV, sugerindo a ocorrência da transmissão entre espécies e corroborando a existência de reservatórios virais do novo coronavírus na natureza. Entretanto, outros pesquisadores e outras reportagens, destacam que não podemos afirmar a origem do desse vírus, uma vez que geneticamente, 96% de similaridade apesar de alta, não é o ideal para definir a origem do surgimento do vírus e que animais serviram como hospedeiros. Uma hipótese bem aceita é que o morcego pode ter sido o seu hospedeiro primário, mas assim como outras doenças, como o SARS-CoV e o MERS-CoV, chegaram ao homem por meio de um hospedeiro secundário mamífero (ANDERSEN et al., 2020; QYU et al., 2020).

2.4. TRANSMISSÃO

O SARS-CoV-2, como citado previamente, utiliza o mesmo receptor que o SARS-CoV, para a entrada nas células hospedeira (ECA2) e se espalha, especialmente, pelo trato respiratório. Se tornou evidente durante a pandemia e com diversos estudos que a principal fonte de contágio e transmissão é por meio de aerossóis de pessoa-a-pessoa, ocorrendo por meio de gotículas, mãos e superfícies contaminadas. As partículas virais infectantes presentes no trato respiratório de uma pessoa infectada, é capaz de infectar outra pessoa por meio do contato direto entre membranas mucosas, com um período de incubação de aproximadamente 2 a 12 dias (ADHIKARI et al., 2020; LAUER et al., 2020).

Uma análise realizada de 22 estudos a respeito dos coronavírus que acometem humanos, podem persistir em diversas superfícies como vidro, plástico e metal por até 9 dias. Entretanto, podem ser facilmente inativados através de uma desinfecção da superfície utilizando etanol de 62% a 71%, hipoclorito de sódio a 0,1 % ou peróxido de hidrogênio a 0,5 %. Um grande número de evidências disponíveis dá suporte a tese que o distanciamento social de 1,5 metros é suficiente para prevenir a transmissão aérea da doença, o que se tornou uma das medidas mais importantes no enfrentamento ao vírus durante a pandemia (KAMPF et al., 2020).

Foi relatado que a transmissão se mantém ativa por aproximadamente 8 dias após o início do aparecimento dos sintomas. Pacientes infectados podem apresentar resultados de um esfregaço faríngeo positivo mesmo semanas após o desaparecimento dos sintomas, entretanto o vírus chamado de “viável” não pode ser mais detectado após 8 dias por RT-qPCR, mostrando que existe uma limitação periódica na caracterização clínica e da transmissão da doença quando

falamos desse diagnóstico molecular, consequentemente corroborando a importância de estudos sorológicos com o objetivo de melhor entender a extensão da pandemia e gerar mais informações a respeito da clínica, transmissão e mortalidade da doença (LAN et al., 2020).

A transmissão vertical é possível, porém acredita-se atualmente que as mães infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentam baixo risco de transmissão para neonatos. Na maioria dos casos relatados, as mães foram infectadas no terceiro trimestre de gravidez e não apresentaram óbito, além de mostrar um prognóstico clínico favorável nos neonatos (SIORDIA, 2020).

2.5. SINTOMAS E EVOLUÇÃO CLÍNICA

Os casos suspeitos da doença COVID-19 recebem duas definições em relação a seus sintomas: (1) Síndrome Gripal (SG), em que o indivíduo apresenta um quadro respiratório agudo, com pelo menos 2 dos seguintes sintomas - febre, dor de garganta, tosse, calafrios, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos, sendo que em crianças, além dos sintomas relacionados considera-se também obstrução nasal. Em relação a idosos devemos levar em conta também critérios específicos de agravamento como síncope, inapetência, confusão mental, sonolência excessiva e irritabilidade. (2) Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), em que o indivíduo apresenta dispneia ou desconforto respiratório, pressão ou dor persistente no tórax, saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente e cianose dos lábios ou no rosto. Nas crianças além desses sintomas é possível identificar batimentos da asa de nariz, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. Para efeito de notificação no SIVEPGripe, devem ser levados em conta os casos de SRAG hospitalizados ou óbitos, independente do motivo de sua hospitalização (BRASIL, 2020).

O intervalo serial médio é de cerca de 3 a 8 dias, apresentando-se antes do período limite final da incubação, o que sugere que o indivíduo se torna contagioso antes mesmo dos sintomas aparecerem e estudos estimaram que aproximadamente 44% da transmissão ocorre antes do aparecimento de sintomas (ANAD, 2020).

Cerca de 18% dos casos de COVID-19 ocorrem de forma assintomática, o que requer uma maior conscientização da população em relação aos cuidados no combate a pandemia, pois independentemente de serem assintomáticos ainda sim são contagiosos e podem disseminar a doença para pessoas próximas. A maior quantidade de pessoas assintomáticas é de jovens, enquanto os idosos em sua maioria apresentam os sintomas da doença. Aproximadamente 97,5% dos pacientes que desenvolvem sintomas, irão apresentá-los dentro de 11 dias após a infecção, com uma idade mediana dos pacientes que são hospitalizados

variando entre 47 e 73 anos e uma porcentagem de 60% para homens e 40% para mulheres (SIORDIA, 2020).

A apresentação clínica da doença pode variar entre doença leve a moderada, grave e crítica. Os principais sintomas da COVID-19 e suas respectivas porcentagens são: febre (82,2%), tosse (61,7%), fadiga (44%), dispneia (41%), anorexia (40%), escarro produtivo (27,7%), mialgia (22,7%), dor de garganta (15,1%), náuseas (9,4%), tonturas (9,4%), diarreia (8,4%), dores de cabeça (6,7%), vômito (3,6%) e dores abdominais (2,2%). Nos quadros leves, que representam 81% dos casos, temos a “síndrome gripal”, sem necessidade de cuidados mais específicos como oxigenioterapia ou internação hospitalar, com os sintomas desaparecendo em cerca de 8 a 15 dias. Entretanto, ainda apresentam uma elevada carga viral no trato respiratório, principalmente nos períodos iniciais da sintomatologia, o que indica um alto potencial de risco de transmissão. Já os quadros considerados graves (14% dos casos), incluem pacientes com pneumonia e hipóxia, necessitando maiores cuidado e hospitalização. É caracterizado com um quadro bifásico, em que inicialmente tem clínica leve seguido por uma piora no 10º dia a partir do início dos sintomas. Nesse momento a doença se apresenta com redução ou ausência de carga viral em amostras de vias respiratórias, indicando que os danos pulmonares estão relacionados com lesões imunopatológicas. O terceiro e último quadro é o crítico (5% dos casos) em que a doença rapidamente evolui para uma falência respiratória (necessitando assim de ventilação mecânica), choque séptico e disfunção múltipla de órgãos. Apresentando uma eliminação alta de carga viral nos tratos respiratórios e uma disseminação sistêmica viral, demonstrando assim a capacidade que o vírus possui de escapar da resposta imune dos hospedeiros (SIORDIA, 2020; MENESES, 2020).

É importante também ressaltar que dois fatores podem influenciar na evolução clínica da doença, a idade do paciente e a presença de comorbidades. Isso pode ser explicado com a redução da imunidade com o avanço da idade, fazendo com que o organismo não consiga combater a infecção viral ou faça de forma insuficiente. Doenças crônicas acabam afetando negativamente o sistema imunológico, exercendo relação com os sintomas da COVID-19, como no caso de pacientes com patologias pulmonares e/ou asma, em que já apresentam uma capacidade pulmonar reduzida, logo as consequências nesses pacientes tendem a ser mais graves. As comorbidades mais comuns em pacientes hospitalizados são: hipertensão (30,7%), diabetes melitus (14,3%), doenças cardiovasculares (11,9%), doenças cerebrovasculares (6,6%), doença maligna (4,3%), doença hepática crônica (2,8%), doença pulmonar crônica (2,4%), doença renal crônica (2,1%), HIV (1,4%) e imunodeficiência (0,2%) (SIORDIA, 2020; MENESES, 2020; FANG et al., 2020).

Nos casos de diabetes e hipertensão o paciente apresenta alteração quantitativa de neutrófilos, sendo esse o glóbulo branco mais numeroso em nosso organismo e de extrema importância na imunidade inata, diante do combate ao SARS-CoV-2. Dessa maneira, a fagocitose estará, de certa forma comprometida, incapacitada de eliminar o vírus de forma rápida, quando comparado a um indivíduo saudável. Em doenças cardiovasculares e câncer, além dos tratamentos que geralmente acabam por enfraquecer o sistema imune, temos estudos como um realizado pela Revista *Springer Nature*, que analisou 150 pacientes com COVID-19 em Wuhan, na China (epicentro da pandemia) que demonstrou um maior risco de morte associado em pacientes com doenças cardiovasculares. Essas comorbidades citadas tem relação também com o aumento da gravidade da doença, devido a um aumento no receptor celular no qual o SARS-CoV-2 se liga para iniciar a infecção viral, o ECA2. Outras comorbidades que também apresentam importância clínica é a demência e outros problemas neurológicos, uma vez que frente aos sintomas já mencionados, ocorre uma grande quantidade de secreção respiratória, entretanto pessoas que sofrem dessas comorbidades não percebem esse acúmulo ou então não apresentam força e aptidão mecânica para expelir essas secreções que acabam sendo aspiradas para o pulmão, levando uma maior carga viral para esse órgão (SIORDIA, 2020; MENESES, 2020).

Foi levantado a hipótese de que o SARS-CoV-2 poderia apresentar um potencial neuroinvasivo, porque a entrada do vírus no sistema nervoso central de alguns pacientes poderia estar contribuindo para o desenvolvimento de insuficiência respiratória. Hiposmia e disgeusia relatadas por pacientes infectados também serviriam de indicativos para um possível potencial de neurotropismo do SARS-COV-2, podendo invadir o nervo olfatório, o bulbo ou também as fibras sensoriais do nervo vago, que tem papel importante na inervação de diferentes órgãos do sistema respiratório, como laringe, pulmões e traqueia. Apesar disso, é um tópico ainda pouco explorado e estudado, logo requer investigações mais aprofundadas para uma melhor compreensão (LI et al., 2020; WU & MCGOOGAN, 2020).

A taxa de mortalidade do COVID-19 é variável, apresentando-se entre 2% a 5%. Essa variação é explicada provavelmente devido as diferenças realizadas nos estudos, referentes as características dos pacientes, prevalência da infecção, mas também é afetada pelo número de testes diagnósticos realizados em indivíduos sintomáticos. Outro fator a ser considerado é a rápida saturação de unidades de terapia intensiva em todo o mundo, que consequentemente afeta essa taxa, especialmente em focos epidêmicos em regiões com estruturas de saúde precárias. Logo a taxa de mortalidade relacionada ao COVID-19 é definida por cerca de 3%, sendo menor do que outras doenças causadas por coronavírus nas últimas décadas, SARS-COV

(10%) e MERS-CoV (35%). Apesar disso, ainda é considerado cedo para definir uma taxa de mortalidade da doença, pois mesmo com muitos estudos e testes sendo realizados, existem muitas informações a serem coletadas, muitos pacientes assintomáticos que não foram testados e também o fato da pandemia ainda se encontrar em um crescente em alguns países (WU & MCGOOGAN, 2020; JIANF et al., 2020).

2.6. RESPOSTA IMUNE

A resposta imune contra o coronavírus gerada pela imunidade inata e adaptativa do hospedeiro, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células T (TCD4+ e TCD8+), são fundamentais para o controle da replicação viral, limitar a sua propagação, culminando na finalização do processo inflamatório e eliminação das células mortas (IVASHKIV, 2014; LI et al., 2020).

Entretanto, a lesão tecidual causada pelo SARS-CoV-2 é capaz de induzir uma exacerbada produção de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de granulócitos e recrutamento de macrófagos pró-inflamatórios, resultando na síndrome de ativação de macrófagos (SAM) ou linfocitose hemofagocítica secundária (sHLH), causando danos teciduais adicionais (GEORGE, 2020; MCGONAGLE et al., 2020).

Dados de pacientes infectados demonstraram que os casos graves podem apresentar uma “tempestade” de citocinas progressiva que resulta na SDRA. Várias características do COVID-19, como o perfil das citocinas, marcadores sorológicos e sua sintomatologia, assemelham-se ao sHLH mais comumente causado por infecção viral. Além disso outra importante evidência é que sua gravidade está relacionada ao nível das citocinas pró-inflamatórias e o subconjunto de células imunes. A COVID-19 possui diferentes níveis de diversas citocinas e quimiocinas ao longo do estágio leve e grave da infecção. Em pacientes infectados, uma análise retrospectiva mostrou que níveis plasmáticos iniciais de IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN- γ , peptídeo quimioatrativo de monócitos (MCP-1), a proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1A e MIP-1B), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) se encontram com suas expressões aumentados. Uma análise posterior demonstrou que as concentrações plasmáticas de IL-2, IL-7, IL-17, IL-10, MCP-1, MIP-1A e TNF- α em pacientes de UTI são maiores do que em pacientes hospitalizados fora da UTI. Além disso, os níveis plasmáticos de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , observados em infecções graves, são proeminentemente maiores do que em infecções mais brandas (HUANG et al., 2020; QIN et al., 2019).

O nível plasmático de IL-6, que é tido como uma importante citocina da SAM, se encontra aumentada tanto em grupos de pacientes que apresentam quadros leves quanto em pacientes com uma evolução clínica mais grave, porém nos quadros mais graves tem níveis de IL-6 significativamente maiores. Além disso, baseado na avaliação da infiltração pulmonar em pacientes com a SDRA, a área pulmonar que sofre a maior quantidade de lesões está diretamente relacionada com o nível alto de IL-6 e o subgrupo de linfócitos presentes no sangue periférico (WANG et al., 2020).

Durante a infecção viral, as células imunes das respostas inata e adaptativa participam de forma sinérgica na ação antiviral. O aumento do número de neutrófilos, leucócitos e na proporção de neutrófilos-lyfócitos foi observado em casos graves de COVID-19 quando comparado a quadros leves. A linfopenia presente na infecção, indica um comprometimento do sistema imunológico, que também é especialmente encontrado em casos graves da doença (QIN et al., 2019).

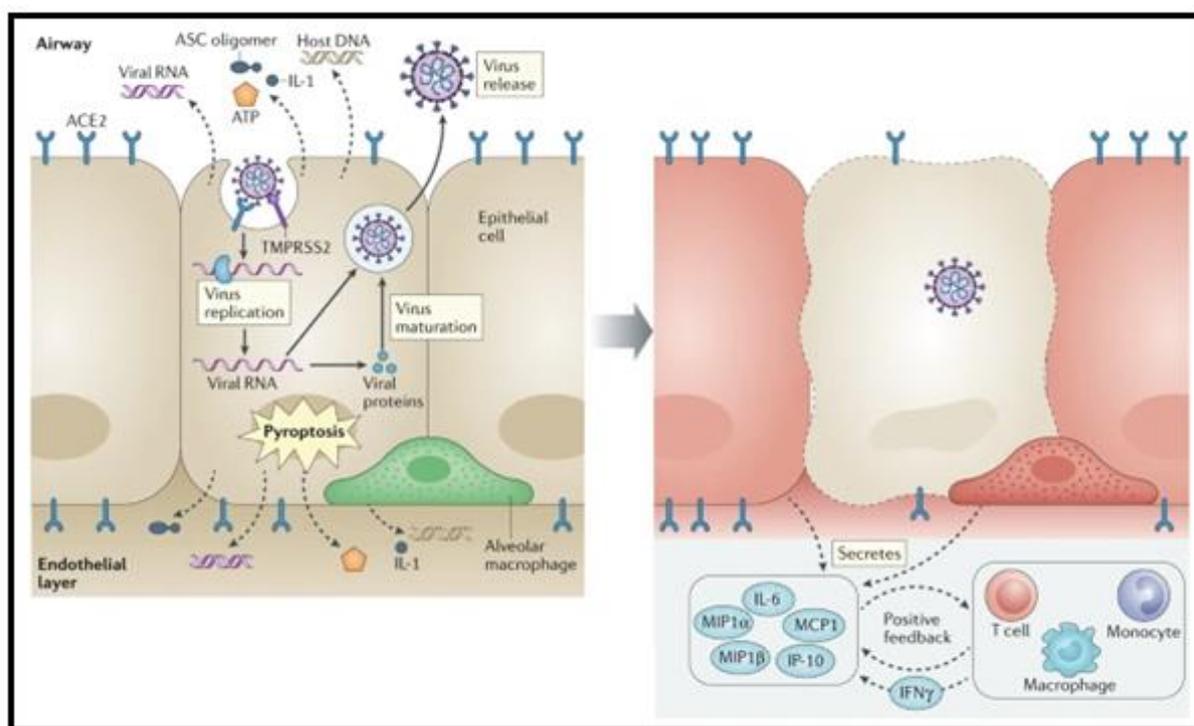
Logo, temos indicativos que tanto neutrófilos quanto leucócitos podem reforçar a “tempestade” de citocinas, enquanto os níveis de linfócitos e subconjuntos de células T, que desempenham um papel importante na resposta imune e são variáveis de acordo com o vírus, apresentaram uma redução significativa em estudos anteriores relacionados a infecção por SARS-CoV (CECERE et al., 2012).

Estudo recentes sugeriram que a infecção por SARS-CoV-2 pode levar a desregulação imune por meio de subconjuntos de células T. Em paciente infectados, o nível de células T auxiliares (CD+3 e CD+4), células T supressoras citotóxicas (CD+3 e CD+8) e T reguladoras encontram se abaixo do nível normal, enquanto as células T auxiliares e T reguladoras apresentam níveis notoriamente menores em pacientes com quadro grave. As células T reguladoras tem como função a manutenção da homeostase imune com a supressão da ativação, a proliferação e a função pró-inflamatória da maioria dos linfócitos, incluindo células T CD+4, células T CD+8, células NK e células B. Além disso, a porcentagem das células T auxiliares virgens é amplificada enquanto a porcentagem de células T auxiliares de memória e células T supressoras citotóxica CD28+ diminui em casos graves. O equilíbrio entre as células T virgens e as células T de memória é fundamental para mediar a resposta imune eficiente contra o SARS-CoV-2. Outros dados encontrados em casos de COVID-19 indicam que as células B e as células NK se apresentam com baixo nível durante a infecção viral. Outro importante resultado é uma forte relação confirmada entre marcadores inflamatórios como o VHS, a Proteína C reativa, IL-6 e o subconjunto de linfócitos (QIN et al., 2019).

Embora esses dados tenham demonstrado que a proporção de células T CD+4/T CD+8 na infecção por SARS-CoV-2 é semelhante ao grupo de indivíduos saudáveis, o aumento desta proporção e a redução de células T CD+8 e células B, são considerados como um mau preditor para uma avaliação do acompanhamento clínico após o tratamento. Em conjunto, os dados citados indicam que o vírus é responsável por uma desregulação imune, induzindo a produção de citocinas e quimiocinas, causando alterações nos níveis de subgrupos de linfócitos, o que pode resultar em um aumento exagerado de citocinas, causando danos teciduais maiores. A resposta inflamatória excessiva que causa a “tempestade” de citocinas é responsável pelo curso grave da doença e piora o prognóstico em COVID-19 (TUFAN et al. 2020).

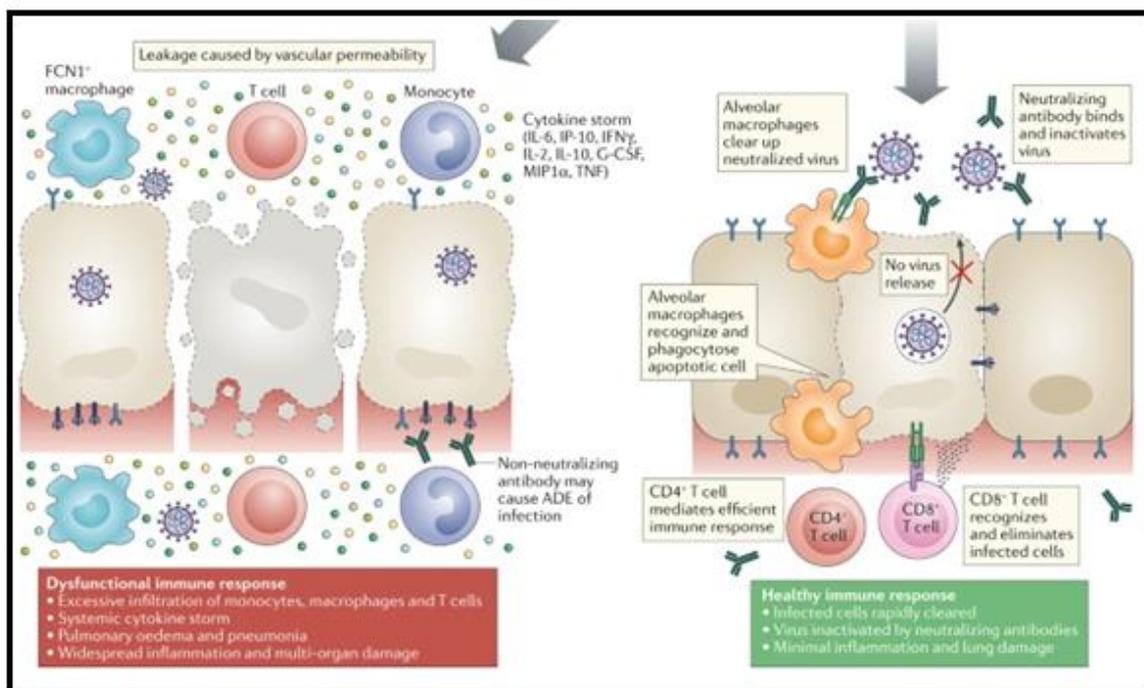
2.7. FISIOPATOLOGIA

Figura 7. Processo de penetração viral (SARS-CoV-2) na célula hospedeira.



Fonte: TAY et al., The Trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–374 (2020)

Figura 8. Resposta imunológica da célula hospedeira frente ao agente causador da COVID-19



Fonte. TAY et al., The Trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–374 (2020)

A fisiopatologia da infecção causada pelo SARS-CoV-2 é semelhante à infecção por SARS-CoV, apresentando respostas inflamatórias extremamente agressivas que muitas vezes causam danos severos à diversos órgãos da pessoa infectada. Dessa forma, a preocupação com a gravidade da doença não se limita à infecção viral, mas também em como nosso sistema imune vai responder, este sendo influenciado por fatores já mencionados, como idade e presença de doenças crônicas. A síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2, causa dificuldade em respirar e diminui os níveis de oxigênio no sangue, podendo resultar de forma secundária a infecções bacterianas e/ou fúngicas. Essa síndrome é capaz de levar o paciente diretamente para a insuficiência respiratória (causa da morte em 70% de casos que vieram a óbito). Além disso nós teremos uma exacerbada liberação de citocinas pelo nosso sistema imune como forma de resposta tanto a infecção viral quanto a possíveis infecções secundárias, podendo levar a uma “tempestade” de citocinas e também em sepse, ambos presentes como causa da morte em 28% de casos fatais.

É importante enfatizar que os principais alvos do SARS-CoV-2 são semelhantes ao SARS-CoV, tendo como alvo células epiteliais das vias aéreas, alveolares, endoteliais vasculares e macrófagos no pulmão, todos esses expressam a ECA2, explicando assim sua

fisiopatologia e também suas possíveis consequências, uma vez que a partir do princípio regulador que a ECA2 possui como função regular o sistema renina-angiotensina (SRA) e o vírus causa uma disfunção nesse sistema. Ele poderá influenciar na pressão arterial, no equilíbrio hidroeletrólítico e aumentar a inflamação e a permeabilidade vascular das vias aéreas de um paciente infectado. Em seguida o vírus vai ser endocitado pela ativação do sistema de endocitose (beta arrestina e clatrina), seu material genético (RNA) é liberado no citoplasma, ocorre a replicação do RNA viral, produção das suas proteínas e assim romper a célula e ser liberado, aumentando o título viral ou viremia na circulação. Quando esse fenômeno acontece, a célula desencadeia uma série de processos de sinalização para realizar um processo de apoptose programada altamente inflamatória (a piroptose), esse processo então dá sinais parácrinos (para outras células próximas) para que ocorra a produção de IL-1 na camada endotelial. Dessa forma, quando a célula morre, através da sinalização parácrina, as células vizinhas passam a secretar também outras citocinas pró inflamatórias e quimiocinas (IL-6, MCP1, MIP1a, MIP1b e IP-10), essas citocinas e quimiocinas passam a sinalizar e recrutar células do sistema imune (macrófagos, neutrófilos e linfócitos T). As células realizam um *loop* por meio da produção de IFN- γ realizando um feedback positivo e aumentando a produção de citocinas inflamatórias. Esse recrutamento que ocorre de células imunes e a infiltração de linfócitos pode explicar dados clínicos como a linfopenia e, também o aumento da proporção neutrófilos/linfócitos que é observada em cerca de 80% de pacientes acometidos com a infecção por SARS-CoV-2 (TAY et al., 2020).

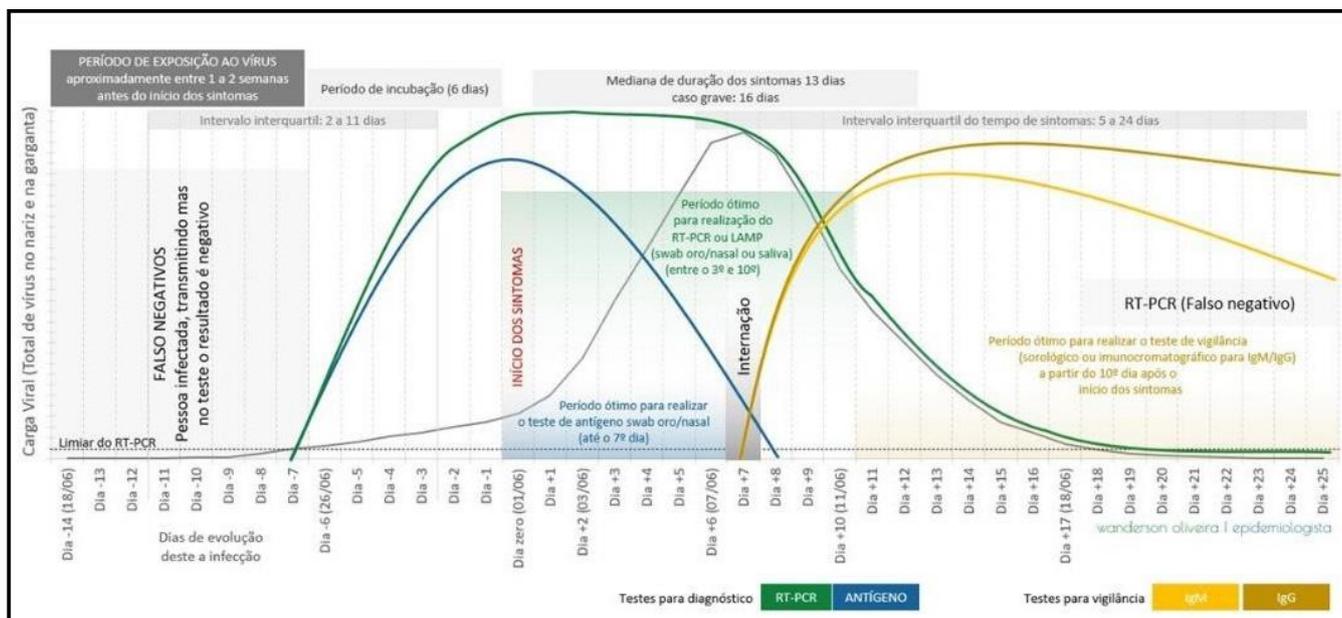
Após essa sequência de eventos, podemos evoluir para dois quadros. Esse *feedback* positivo pode causar uma inflamação mínima com pequeno dano nos pulmões, porém com combate eficaz ao vírus devido a uma boa resposta imune. Os linfócitos TCD4 foram capazes de reconhecer o vírus que está na circulação, as células dendríticas fagocitaram esse vírus, processaram seu antígeno, externalizaram via MHCII (APCs), o linfócito TCD4 reconheceu esse antígeno, ativou células fagocitárias, ativou linfócito B para produção de anticorpos pelos plasmócitos e o vírus na circulação foi combatido. Durante esse mesmo processo, as células infectadas também processaram antígeno do vírus via MHCI e as células TCD8 Citotóxicas reconheceram o antígeno e promoveram a morte dessas células. O segundo caso é a “tempestade” de citocinas, onde a resposta imune é exacerbada e o feedback positivo de citocinas continua inundando a região alveolar com citocinas IL6, IP10, IFN γ , IL2, IL10, G-CSF, MIP1a e TNF, todos esses mediadores extremamente pró inflamatórios que vão gerar uma resposta imune com excessiva infiltração de macrófagos, neutrófilos e linfócitos, consequentemente levando a uma secreção de proteases e espécies reativas de O₂ que poderá

causar danos pulmonares, quadros de edema e comprometimento na captação de O₂, comprometendo a saturação do paciente, além do dano direto resultante do vírus. Além dos danos locais característicos da secreção exagerada de citocinas, teremos também efeito cascata em todo o corpo. Níveis aumentados de TFN podem causar choque séptico e falência múltipla dos órgãos. Foi observado que em quadros de pacientes graves com COVID-19, necessitados de tratamento intensivo em hospitais, apresentaram níveis plasmático elevados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1a e TNF. Além disso os níveis de IL-6 nesses pacientes continuam a aumentar ao longo da doença e são relativamente elevados em casos de pacientes não sobreviventes (TAY et al., 2020).

2.8. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico realizado durante o enfrentamento do SARS-COV-2 nas unidades de saúde é, inicialmente, baseado nos sintomas dos pacientes. Como citado previamente temos uma ampla gama de sintomas que nos permitem levantar a suspeita diagnóstica para COVID-19, como febre, tosse e dor de garganta. Além disso, o histórico de viagem dos pacientes ou contato com pacientes com confirmação diagnóstica para SARS-COV-2, também são relevantes no diagnóstico clínico da doença. Porém pelos sintomas serem semelhantes a outras doenças, inclusive a gripes comuns, esse diagnóstico não pode ser conclusivo e é tido como inespecífico, ainda mais por diversas pessoas serem assintomáticas. Dessa forma é necessário que para termos resultados fidedignos e conclusivos, sejam realizados diagnósticos específicos laboratoriais. Durante o decorrer da pandemia, os principais métodos diagnósticos laboratoriais realizados foram o PCR, testes sorológicos e achados radiológicos (SINGHAL, 2020).

Figura 9. Resumo da utilização de testes diagnósticos para detecção da carga viral de acordo com os dias de evolução desde o início da infecção por COVID-19



Fonte: www.epidemiologista.org

2.8.1. Biologia molecular

Desde o início da pandemia de COVID-19, a OMS recomenda que o diagnóstico laboratorial padrão ouro seja o RT-qPCR, que visam a detecção do RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório. Até o presente momento, esse teste permanece sendo o mais recomendado. O ministério da Saúde, por meio das recomendações da OMS, implantou o diagnóstico molecular no país para COVID-19, no dia 31 de janeiro de 2020. Entre os protocolos de detecção viral, o Brasil vem utilizando protocolos do Instituto Charité/Berlim e do Center for Disease Control and Prevention (CDC/EUA), sendo que o primeiro tem sido utilizado de forma ampla por unidades e estabelecimentos de saúde pública e de saúde suplementar, incluindo laboratórios privados. A recomendação para a confirmação de casos suspeitos é a detecção de dois marcadores genéticos distintos. Estudos científicos demonstraram que os genes E e N possuem maior sensibilidade do que o gene RdRP, devendo ser prioridades como marcadores para o diagnóstico molecular. De acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, a detecção do vírus por RT-qPCR permanece sendo a melhor escolha para o diagnóstico de pacientes sintomáticos que estão na fase aguda, para amostras até o 8º dia do início dos sintomas (BRASIL, 2020).

O RT-qPCR utiliza amostras de *swab* nasal, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (LBA) para a realização dos testes. O principal método realizado durante a pandemia foi a coleta de amostras do sistema respiratório por meio da inserção de *swab* nasal. Ao contrário a esses métodos, a utilização de broncoscopia não é recomendada pois o aerossol gerado é tido como um potencial risco tanto para pacientes quanto para as equipes de saúde. Esse método é considerado apenas para pacientes que estão intubados e que apresentaram amostras negativas do trato respiratório superior. Alternativamente, outros métodos também podem ser utilizados em casos de pacientes intubados, como a aspiração traqueal e o LBA não- broncoscópico (WANG et al., 2020; WHO, 2020).

Foi descoberto em inúmeros casos, que níveis de RNA viral eram maiores em amostras que foram coletadas do trato superior dos pacientes, nos 3 primeiros dias após o aparecimento dos sintomas. Contudo, alto nível de RNA viral também pode ser encontrado no trato respiratório superior de pacientes assintomáticos. Muitos estudos têm demonstrado que o RNA viral pode ser detectado em amostras de sangue e fezes (ZOU et al., 2020).

A especificidade do RT-qPCR é bem alta, porém pode apresentar resultados falso-positivos devido a contaminação do *swab* nasal pelo manuseio. A taxa de sensibilidade é alta, estimada em 66 a 80%. Apesar de sua grande importância e de ser considerado como o padrão de referência, esse teste apresenta algumas limitações, por exemplo, o curto período que o RNA viral pode ser detectado, o que constitui uma das principais limitações deste teste diagnóstico. Seu limite de detecção viral é de cerca de 8 dias, e a partir dessa data a viremia começa a cair e se torna indetectável, reforçando a necessidade de outros testes diagnósticos como os testes sorológicos. Um único teste negativo de PCR, não exclui a infecção por SARS-CoV-2 em testes realizados utilizando uma amostra de esfregaço nasofaríngea e, também realizadas no início da infecção, ainda mais em pacientes que receberam uma alta exposição ao vírus. Nesses casos o indicado é que se repita o teste ou então coletar uma segunda amostra mais profunda do trato respiratório (AI et al., 2020; ZHUANG et al., 2020).

2.8.2. Testes sorológicos

Enquanto os testes de biologia molecular são indicados no início da doença, os testes sorológicos são realizados a partir da segunda semana, quando a viremia se apresenta em queda constante se tornando indetectável e progressivamente o paciente passa a apresentar uma produção de anticorpos contra o vírus, destacando os anticorpos de classe IgM e IgG. Os testes sorológicos mais indicados para COVID-19 são realizados utilizando amostras de soro após

punção venosa durante a coleta sanguínea, visando detectar a presença de anticorpos (IgA, IgM e IgG) nessas amostras, ou então podem ser realizados testes rápidos, utilizando sangue capilar obtido, basicamente, por punção digital (KILIC et al., 2020; DGITIS, 2020).

Tanto os testes rápidos quanto os de sorologia clássica nos permitem conhecer melhor o perfil sorológico da população, identificando a resposta imunológica (produção de anticorpos IgA, IgM e IgG) em diferentes contextos e grupos testados. Atualmente existem diversos tipos de metodologias, como a imunocromatografia (teste rápido), ensaio imunoenzimático (ELISA), quimioluminescência (CLIA) ou eletroquimioluminescência (ECLIA) e ensaios de imunofluorescência direta e indireta. Esses testes são indicados para indivíduos sintomáticos, com a coleta da amostra sanguínea sendo realizada a partir do 8º dia de início dos sintomas e, também para indivíduos assintomáticos, para realizar inquéritos sorológicos de vigilância epidemiológica e produção de anticorpos da população. No cenário de pandemia, os testes sorológicos contribuem com a identificação da imunidade comunitária desenvolvida em resposta a infecção viral, sendo essencial para auxiliar gestores e pesquisadores na tomada de decisões em relação a inteligência epidemiológica. Dessa maneira, os testes são bastante recomendados para triagens e auxílio na adoção de medidas não farmacológicas, com destaque para os testes rápidos e os ensaios imunoenzimáticos ELISA que são os dois principais recomendados para casos de COVID-19, dentre os sorológicos (DGITIS, 2020; DIAS, 2020).

O teste do tipo imunocromatográfico, popularmente conhecido por teste rápido, tem a vantagem de ser um método prático e não necessitar de expertise técnica para a coleta da amostra e realização do exame, permitindo ser realizado fora de um ambiente laboratorial. Seu resultado é expresso de forma qualitativa, indicando ausência ou presença dos anticorpos IgM ou IgG. Apesar de sua grande utilização e importância, os testes rápidos apresentam algumas desvantagens, entre elas o grande número de falsos negativos devido a sua baixa acurácia. Estes testes, por avaliarem a presença de anticorpos, só podem ser aplicados após o período de janela imunológica, entre a infecção e o início da produção de anticorpos específicos para o antígeno. Dessa forma, esses testes rápidos devem ser realizados cerca de 7 a 15 dias após a infecção (DGITIS, 2020, DIAS, 2020).

O Ensaio Imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA) têm como vantagem uma maior precisão e segurança quando comparados aos testes rápidos. Além disso eles são realizados em ambiente laboratorial, com cadastro das amostras em um sistema de informação do laboratório e com uma quantificação dos níveis de concentração dos anticorpos. No Sistema Único de Saúde (SUS), o processo de requisição do exame, processamento da amostra e liberação do resultado é feito através do sistema Gerenciador de

Ambiente Laboratorial, permitindo uma melhor rastreabilidade das amostras e facilitando o trabalho de vigilância epidemiológica. Os diferentes métodos de cada laboratório vão apresentar características sobre seu desempenho (acurácia), entre eles a sensibilidade e especificidade, valores preditivos positivos e negativos (VP+ e VP-) e razão de verossimilhança positiva e negativa (RV+ e RV-). Todos esses dados devem ser informados pelos fabricantes no momento do registro na ANVISA e, em seguida, na bula do produto comercial. Por essas características serem variáveis, recomenda-se que sejam avaliadas por profissionais que atuam nos laboratórios de saúde pública antes da aquisição do produto para uso no SUS (BRASIL, 2020).

Segundo a ANVISA, de 64 testes registrados no Brasil, 15 são RT-PCR, 38 são testes imunocromatográficos, seis são por ELISA, dois são imunoenaios por quimioluminescência (CLIA) e três atuam por imunofluorescência (FIA) para a detecção e diferenciação de anticorpos IgA, IgG ou IgM anti-SARS-CoV-2. Utilizando informações extraídas desses testes foi possível verificar uma variação da especificidade, para IgM, entre 94 a 98%, enquanto que para IgG foi observado uma variação de 97 a 98%. Já se tratando sensibilidade para IgM, a variação foi de 85 a 90% e para IgG foi de 95 a 100% (DGITIS, 2020).

Se tratando de testes sorológicos para casos confirmados, os anticorpos da classe IgM começaram a ser detectados por volta de 5 a 10 dias após o início dos sintomas, aumentando de forma rápida. As concentrações de IgG seguem de perto a reposta de IgM porém à medida que anticorpos da classe IgM atingem seu pico e começam a cair, por representar a fase aguda da doença, a titulação de anticorpos da classe IgG que inicialmente é baixa, começa a aumentar gradativamente e caracterizando a cronicidade da doença. A soroconversão normalmente acontece nas 3 primeiras semanas, com um tempo médio de 9 a 11 dias após o início dos sintomas para anticorpos totais (7 a 11 dias para IgM e 12 a 15 dias para IgG) (TO et al., 2020; ZHAO et al., 2020; TAN et al., 2020).

A utilização de testes sorológicos com boas características e desempenho, é de extrema importância para evitar que casos verdadeiramente positivos passem despercebidos e, também para evitar a imposição de isolamento para pessoas com resultados falso positivos, muitas vezes causados por reatividade cruzada com coronavírus sazonais. Estudos recentes mostraram uma maior reatividade cruzada de anticorpos entre as proteínas do nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 e coronavírus comuns, do que entre suas proteínas *spike* (S). Assim testes que utilizam a proteína S ou subunidades dessa proteína como alvo, podem ter uma menor quantidade de reatividade cruzada com outros coronavírus comuns, baseado na análise de homologia de sequência (LONG et al., 2020).

Em lugares que existe pouco ou nenhum acesso ao teste molecular padrão ouro, os testes sorológicos fornecem uma forma de realizar uma triagem dos casos suspeitos, desde que o teste apresente uma alta especificidade para o SARS-CoV-2. Um resultado positivo para IgM em pacientes sintomáticos que preencham a definição de caso COVID-19 é fortemente sugestivo de infecção. Esta abordagem é mais indicada e mais eficaz em indivíduos 5 a 10 dias após o início dos sintomas. Entretanto o uso de testes sorológicos para inquéritos populacionais não é recomendado em ambientes que apresentem baixa prevalência, pois essa abordagem provavelmente resultará em mais resultados falso-positivos do que verdadeiros positivos, mesmo utilizando testes com alta especificidade. Por exemplo, se a prevalência da infecção for 1% na população geral, um teste com especificidade de 98% identificará dois resultados falso-positivos para cada resultado verdadeiro positivo. Esses resultados podem levar a uma falsa sensação de segurança em relação à extensão da imunidade na população, gerando uma flexibilização prematura das medidas de saúde pública, o que consequentemente teria um resultado negativo para a população (PEELING et al., 2020).

Os testes atuais de virologia são demorados ou apresentam baixa sensibilidade, o que implica diretamente na vigilância epidemiológica da população, na testagem, tratamento, entre outros. Existe uma necessidade de desenvolvimento de testes diagnósticos mais rápidos e mais eficazes, dessa forma é importante que métodos voltados para a detecção não só de IgM e IgG, mas também para IgA sejam desenvolvidos pois a IgA desempenha um importante papel na defesa imunológica contra o SARS-CoV-2 nas superfícies mucosas, que é o principal ponto de entrada do vírus. Assim testes sorológicos voltados para proteína S ou do nucleocapsídeo podem representar uma importante abordagem diagnóstica e talvez até terapêutica (CHAO et al., 2020).

Apesar dos estudos se concentrarem em IgM e IgG, que tem grande importância clínica e epidemiológica, a IgA desempenha um papel de grande importância na imunidade de mucosa, que é a principal porta de entrada para o início da infecção. A IgA secretora é capaz de neutralizar o SARS-CoV-2 antes mesmo de atingirem as células epiteliais e se ligarem a elas. Sendo assim a quantidade de IgA específica presente no soro do paciente, é um indicador de resposta imune e um importante marcador diagnóstico precoce.

2.8.3. Achados radiológicos

Os achados característicos de tomografias computadorizadas (TC) se tornaram outro método de diagnóstico importante para o combate e tratamento da COVID-19. Esses achados

estão relacionados com áreas de opacidade em vidro fosco, mais especificamente nos lobos periférico e inferior, em pacientes internados em UTI. O alto número de segmentos pulmonares está diretamente relacionado com a gravidade da doença. Essas opacidades tendem a fluir juntas, aumentando assim a progressão da doença. Os principais achados utilizando esse método foram derrame pleural, massas, linfadenopatias e cavitações, sugerindo assim diagnóstico alternativos (ADHIKARI et al., 2020; KANNE et al., 2020).

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), mais detalhadamente, apresenta as seguintes alterações que são compatíveis com casos de COVID-19: opacidade em vidro fosco periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis, opacidade em vidro fosco multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação, ou linhas intralobulares visíveis e sinal de halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização. Segundo o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), quando indicado para casos de COVID-19, o protocolo é de uma TCAR com baixa dose. A utilização de meio de contraste endovenoso, de forma geral, não está sendo indicado, é reservado para outras situações específicas indicadas pelo profissional radiologista (BRASIL, 2020).

Em um determinado estudo, foi analisado o período de tempo entre o início dos sintomas até a primeira TC realizada, e o que se descobriu foi que 56% dos pacientes que apresentaram sintomas em 2 dias, possuíam imagens normais de TC. A sensibilidade da TC se mostrou ser alta quando realizada em pacientes com RT-qPCR positivo e baixa em casos de pacientes apresentando apenas sintomas inespecíficos, e não respiratórios (KANNE et al., 2020; BERNHEIM et al., 2020).

Em relação a radiografia de tórax, sua sensibilidade é cerca de 59%. O ultrassom tem sido utilizado como uma ferramenta de diagnóstico em um número limitado de casos, pois sua especificidade é muito baixa e apesar do seu resultado ser afetado diretamente por fatores como gravidade da doença, peso do paciente e expertise do profissional na utilização do método, sua sensibilidade é de aproximadamente 75%. Apesar desses dados, a ultrassonografia pode e vem desempenhando um importante papel no monitoramento da progressão do COVID-19, através da detecção de características da doença pulmonar intersticial, como consolidações subpleurais e linhas B (BERNHEIM et al., 2020; HUANG et al., 2020).

Comparando os achados entre TC e ultrassonografia, o primeiro se mostra mais preciso na detecção de lesões apicais intraparenquimatosas, enquanto a segunda é capaz de identificar menores lesões subpleurais e derrames pleurais. Os principais achados de ultrassonografia se constituem em linhas B, isoladas ou confluentes e espessamento da linha pleural irregular ou

interrompido com broncograma aéreo dinâmico. Em sua maioria, os achados estão localizados em áreas inferiores e posteriores do pulmão. É possível também realizar uma varredura no modo Doppler colorido com o objetivo de identificar uma possível redução do aporte sanguíneo nas lesões. Até o momento, a melhor estratégia radiológica permanece indefinida. O uso de TC para todos os pacientes não é tido como o melhor meio de diagnóstico do vírus, uma vez que é processo que leva tempo, possui um custo muito alto e ainda possui uma exposição à radiação. O que se é sugerido é que a TC seja realizada para pacientes com quadro clínico indefinido ou como uma forma de diagnóstico diferencial (SALEHI et al., 2020; SHI et al., 2020).

2.8.4. Outros testes laboratoriais

Algumas alternativas de diagnóstico se baseiam em achados laboratoriais mais comuns que são relatados na admissão e realização de alguns exames. Os mais comuns encontrados em pacientes hospitalizados incluem leucopenia ou leucocitose, linfopenia, níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), redução nos níveis de procalcitonina e aumento dos níveis de proteína C reativa (ZHANG et al., 2020).

Pacientes infectados geralmente apresentam contagem de leucócitos normal ou baixa. Pode ocorrer linfopenia, sendo que uma contagem de linfócitos < 1000 foi associada a forma grave da doença. Em relação as plaquetas, sua contagem assim como a de leucócitos, é normal ou pode apresentar uma ligeira queda. Outros dois achados importantes são índices altos de proteína C reativa e a VHS, sendo o primeiro correlacionado com risco de mortalidade dos pacientes. Os níveis de procalcitonina geralmente são normais, mas quando se encontram elevados podem indicar uma possível coinfeção bacteriana do paciente. Além desses achados temos outros que se associam a doença grave como ALT/AST. Tempo de prototrombina, creatinina, dímero D, CPK, LDH e a troponina, esse último sendo um forte indicador do prognóstico de mortalidade do paciente (HUANG et al., 2020; YOUNG et al., 2020).

2.9. PROGNÓSTICO

A mortalidade geral de pacientes infectados é de aproximadamente 15% a 20%, entretanto cerca de 40% dos pacientes com COVID-19 requerem internação na UTI. Apesar desses dados, as taxas de mortalidades continuam a mudar conforme o tempo passa durante a pandemia e existem fatores que são correlacionados a essas mortes. Em paciente com menos de 40 anos, a variação da taxa de mortalidade é menor que 5% enquanto em pacientes com

idade de 70 a 79 anos tem uma variação de 35 %, corroborando com a influência da idade no combate ao vírus. É importante ressaltar também que nem todas as pessoas que morrem durante a pandemia são testadas, e conseqüentemente documentados como casos de COVID-19, logo podemos concluir que o número real de mortes é maior do que os números que são relatados. Aproximadamente 81% dos casos são leves, 14% são graves e 5% são críticos, suas respectivas mortalidades são de 6%, 52% e 98%. Se tratando de casos graves, temos um prognóstico imprevisível baseado apenas na apresentação clínica. Alguns marcadores laboratoriais, como o LDH, Proteína C reativa e contagem de linfócitos são importantes para estimar o prognóstico do paciente e acompanhamento do caso (WIERSINGA et al., SIORDIA, 2020., WHO, 2021).

Os valores laboratoriais citados previamente, contribuem para uma previsão de sobrevivência dos pacientes. O LDH que por ventura se encontrar sensivelmente elevado (> 365 unidades/L) apresenta uma razão de verossimilhança positiva de 58 para mortalidade segundo Yan et al. (2020). Já a Proteína C reativa de alta sensibilidade também possui uma razão de probabilidade positiva de 17, mas uma razão de verossimilhança positiva de 2,65 e uma verossimilhança negativa pequena a moderada no valor de 0,37. Além disso, outros valores laboratoriais que são sugestivos para um alto risco de mortalidade quando elevados, são a AST, dímero D, contagem de neutrófilos, tempo de protrombina, procalcitonina e troponina cardíaca regular e de alta sensibilidade. Outros achados sugestivos moleculares de alto risco de mortalidade incluem monócitos, albumina e plaquetas com níveis baixos. Em relação a achados de TC de tórax, temos algumas possíveis características como arquitetura distorcida, aumento dos linfonodos intratorácicos, derrames pleurais e bronquiectasia de tração. Apesar de resultados a longo prazo do COVID-19 sejam desconhecidos ainda, os pacientes que chegaram ao nível grave ou crítico da doença provavelmente sofrerão sequelas futuramente. Pacientes que sobreviveram a sepse apresentam um maior risco de mortalidade por pelo menos 2 anos, comprometimento cognitivo, deficiência física e maior vulnerabilidade a infecções recorrentes (WIERSINGA et al., 2020; SIORDIA, 2020).

2.10. PROFILAXIA

Até o presente momento, não existem tratamento consensual para combater a infecção de forma específica, o que temos é uma tentativa de combater os sintomas causados pelo SARS-CoV-2. Dessa maneira, um dos nossos principais aliados é a prevenção, impedindo que ao máximo que pessoas sejam infectadas. Muitas propriedades virais dificultam a prevenção como inespecificidade da doença, transmissibilidade (mesmo antes do início dos sintomas e após

recuperação), longo período de incubação, virulência, dentre outros (JIN et al., 2020; WHO, 2019).

Assim, diversas precauções gerais e de higiene são importantíssimas para minimizar o risco de contaminação entre as pessoas. O uso de máscaras, aventais, proteção para olhos e luvas, especialmente para equipes médicas que estão em contato direto com pacientes infectados, são essenciais. A proteção dos profissionais da saúde deveria ter sido uma das prioridades em todos os países, pois além de serem possíveis veículos do vírus, uma redução no número de profissionais na linha de frente do enfrentamento ao vírus poderia sobrecarregar e colapsar as unidades de saúde (WAX & CHRISTIAN, 2020).

A recomendação é de que as pessoas se mantenham reclusas em suas residências, sempre que possível, evitando aglomerações, praticando o distanciamento social e somado a isso, o isolamento de casos confirmados ou com suspeita de COVID-19 é de extrema importância. Em ambientes hospitalares, os pacientes devem sempre usar máscara cirúrgica e praticar as medidas de biossegurança de controle microbiano, como a utilização do álcool em gel e EPIs. Esses profissionais possuem o maior risco de infecção pelo seu contato diário com o vírus, isso foi observado durante o surto de SARS de 2002, onde 21% das pessoas afetadas eram profissionais de saúde (CHANG et al., 2020).

Os pacientes devem ser colocados em salas separadas ou agrupados, salas, equipamentos e superfícies devem ser descontaminadas regularmente com hipoclorito de sódio. Os profissionais devem receber máscaras N95, roupas apropriadas e óculos de proteção. Além disso deve-se tomar precauções de transmissão aérea durante diversos procedimentos no hospital que são capazes de gerar aerossóis. Todos os indivíduos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sintomas característico da COVID-19. Também foi observado medidas rigorosas, como proibição de viagens, fechamento de estabelecimentos não essenciais, multas para quem desrespeitasse os decretos governamentais, toque de recolher obrigatório e fechamento de fronteiras, porém em muitos países essas medidas acabaram sendo reduzidas ou não respeitadas pela população, o que conseqüentemente agravou a situação e possibilitou uma rápida disseminação viral (LI et al., 2020).

Nessa “corrida” em busca de uma medida efetiva de prevenção para o coronavírus, até dezembro de 2020, existiam 19 vacinas em desenvolvimentos no mundo que chegaram a fase 3 de testes clínicos. Destas 19 vacinas, 8 foram liberadas para uso emergencial e 2 tiveram registro para uso definitivo. É possível dizer que a vacina contra a COVID-19, é a que foi desenvolvida em menor tempo em toda a história da humanidade (NEW YORK TIMES, 2021).

De acordo com a OMS, existem 61 vacinas sendo testadas em humanos ao redor do mundo e 172 em fases pré-clínicas, sendo testadas em animais. A vacina que mais obteve autorizações para o uso emergencial foi a vacina desenvolvida pela farmacêutica norte-americana Pfizer, juntamente com um laboratório alemão BioNTech, sendo liberada em 19 países, além da União Europeia. As 8 vacinas já aprovadas para uso são Sputnik V (Rússia), Sinopharm-Pequim (China), Moderna (EUA), CanSino (China), Vector (Rússia), Sinopharm-Wuhan (China), Coronavac/Butantan (China/Brasil) e Pfizer-BioNTech (EUA/Alemanha) (WHO, 2021).

A China, país onde surgiu o novo coronavírus, foi o primeiro país a iniciar a vacinação de forma emergencial. A vacina utilizada foi desenvolvida pela Sinopharm, um grupo nacional de biotecnologia da China, em parceria com o Instituto de Produtos Biológicos de Pequim. Em novembro de 2020, a informação divulgada era que cerca de 1 milhão de pessoas já haviam sido vacinadas no país. Uma outra vacina também aplicada na China, é a CoronaVac, desenvolvida pela empresa chinesa Sinovac, com parceria do Instituto Butantan, órgão vinculado ao governo do Estado de São Paulo. O foco dessa vacina é nos grupos de risco (idosos, gestantes e pessoas com comorbidades) e em equipes médicas. No Brasil essa vacina enfrentou resistência inicialmente, devido ao cancelamento de um acordo realizado pelo Ministério da Saúde para adquirir 46 milhões de doses da vacina. Além da China, outros 9 países já começaram as campanhas de imunização contra o novo coronavírus. O Reino Unido foi o 1º país a vacinar grandes parcelas da população depois de o imunizante passar por todas as etapas da validação científica e conseguir a aprovação emergencial, em 8 de dezembro de 2020. Os Estados Unidos autorizaram o uso emergencial das vacinas da Pfizer/BioNTech e da Moderna. A vacinação começou no país com a vacina da Pfizer em 14 de dezembro de 2020. Segundo dados obtidos até o fim do mesmo ano, as eficácias de algumas das principais vacinas foram as seguintes: Sputnik V – 91,4%, Sinopharm-Pequim – 86%, Moderna – 94,5%; Pfizer-BioNTech – 95%, Oxford-AstraZeneca – até 90% (WHO, 2021; CDC, 2021; OWD, 2021).

2.11. TRATAMENTO

Atualmente as opções para tratamento medicamentosas ainda estão sem processo de estudo e experimentação, devido ao surgimento recente do COVID-19, muitas vezes dividindo opiniões entre profissionais da saúde e, também políticos de forma geral. As melhores práticas para realizar um suporte em pacientes que estão sofrendo de insuficiência respiratória hipóxica aguda e SDRA devem ser seguidas de forma cautelosa, utilizando práticas já conhecidas que

consigam controlar essas situações, em função disso foram estabelecidas diretrizes baseadas em evidências por diversos países e profissionais da saúde que também recebem suporte, orientações e atualizações da OMS. A terapia de oxigênio suplementar tem sido requerida por mais de 75% dos pacientes internados e para aqueles que não apresentam uma resposta positiva a esse tratamento existe a opção de administrar oxigênio aquecido para cânula nasal de alto fluxo, já para pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva é recomendada a ventilação de proteção pulmonar com baixos volumes correntes (4-8 mL/kg) e pressão de platô menor que 30 mg/Hg. Além desses métodos, existem outras maneiras para facilitar a oxigenação em pacientes com insuficiência respiratória como: relaxantes musculares, bloqueio neuromuscular de curto prazo, posicionamento supino e estratégia de pressão positiva expiratória final mais alta (WIERSINGA et al., 2020).

Apesar de alguns desses pacientes apresentarem um certo nível de complacência pulmonar, o que a prática vem demonstrando é que esses métodos são extremamente importantes e efetivos para combater os sintomas e outros danos causados pelo SARS-CoV-2 no nosso corpo. O processo de intubação precoce de muitos pacientes, permitiu que eles mesmos tivessem um processo de intubação mais controlado, sendo de grande importância para todos os desafios logísticos enfrentados por unidades de saúde em todo o mundo. Entretanto, os dados atuais relacionados com a eficácia da intubação precoce versus posterior ainda são insuficientes para realizar recomendações sólidas, são necessários mais estudos e maior coleta de dados referentes a esses tratamentos respiratórios. Estudos observacionais, mostraram que cerca de 8% dos pacientes hospitalizados apresentam algum tipo de coinfeção fúngica ou bacteriana, porém a maioria deles (72%) é tratada com antibiótico de amplo espectro, isso pode ser explicado pela emergência e lotações que ocorrem nas unidades de saúde, que impedem muitas vezes um tratamento mais específico de cada paciente ou até mesmo a falta de recursos para realizar esse tipo de tratamento. O que tem sido feito é a suspensão de antibióticos e reserva para pacientes que apresentam algum tipo de achado radiológico, marcadores inflamatórios compatíveis com algum tipo de coinfeção específico ou que sejam imunocomprometidos e em estado crítico (WIERSINGA et al., 2020; FELSEINSTEIN et al., 2020).

Os tratamentos citados previamente eram relacionados em combater a insuficiência respiratória e possíveis coinfeções, porém atualmente os grandes objetos de estudo são medicamentos que visam o vírus e suas ações, além da resposta do hospedeiro. O objetivo principal desses tratamentos é interferir nos processos de interação celular viral e seus processos de replicação intracelular. (MENESES, 2020; FELSEINSTEIN et al. 2020)

SARS-CoV-2 apresenta uma expressão de proteínas virais em sua superfície externa que consequentemente facilitam a sua ligação a células hospedeiras pela ECA2 e suas características estruturais semelhantes a outros vírus acabaram se tornando o método de estudo para se basear em testes de terapias antivirais. Análogos de nucleosídeos disponíveis para tratamento de HIV e outros vírus respiratórios podem apresentar um papel importante na terapia para bloquear a síntese de RNA, visando a RNA polimerase dependente de RNA viral. Além disso, inibidores de protease de HIV que estão disponíveis atualmente, apresentaram atividade *in vitro* contra a protease semelhante à 3-quimiotripsina que é encontrada no SARS-CoV-2. Outras proteínas não estruturais e acessórias também irão servir como possíveis alvos terapêuticos que estão em desenvolvimento (MENESES, 2020; FELSEINSTEIN et al., 2020).

Somado com os tratamentos prévios, temos também terapias que não visam interferir diretamente na replicação viral e sim modular o sistema imunológico inato para atacar o vírus ou então inibir citocinas que são produzidas durante a infecção, para atenuar a resposta fisiológica e combater uma possível tempestade de citocinas. Entre essas terapias temos: análogos do nucleosídeo (ribavarina/favipiravir), Inibidores de neuraminidase (oseltamivir), Inibidores de protease (lopinavir/ritonavir), Análogos de adenosina (remdesivir), antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), antiprotozoário (nitazoxanida), antihelmíntico (ivermectina), antimicrobiano macrolídeo (Azitromicina), imunomoduladores (corticosteróides/interferon) e anticoagulantes (heparina) (MENESES, 2020; FELSEINSTEIN et al., 2020).

É provável que diferentes modalidades de tratamento possam ter diferentes eficácias em diferentes estágios da doença e em diferentes manifestações da doença. Espera-se que a inibição viral seja mais eficaz no início da infecção, enquanto, em pacientes hospitalizados, os agentes imunomoduladores podem ser úteis para prevenir a progressão da doença e os anticoagulantes podem ser úteis para prevenir complicações tromboembólicas (MENESES, 2020; FELSEINSTEIN et al., 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar aspectos clínicos e laboratoriais em pacientes com suspeita de COVID-19 atendidos no Hospital Municipal José Rabello de Mello, Guapimirim (RJ) determinando valores diagnósticos dos testes utilizados.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

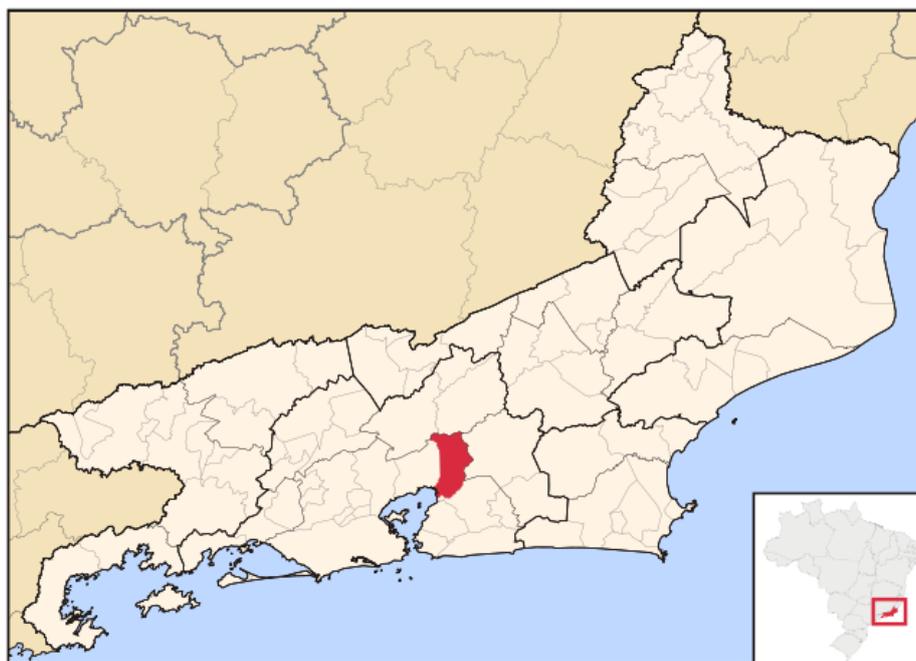
- Realizar o perfil epidemiológico de pacientes atendidos no município de Guapimirim com diagnóstico sugestivo de COVID-19;
- Detectar por meio de ensaio imunológico (ELISA), anticorpos IgM e IgG nas amostras obtidas dos pacientes com suspeita clínica de COVID-19, atendidos no Hospital Municipal José Rabello de Mello, Guapimirim (RJ).
- Determinar a acurácia, eficácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa dos testes imunológicos realizados.
- Comparar o diagnóstico clínico de COVID-19 com o imunodiagnóstico (teste rápido e ELISA);
- Comparar os resultados do teste rápido realizado nos pacientes, com aqueles obtidos no ELISA.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. ÁREA DE ESTUDO

Guapimirim é um município localizado na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, sudeste do país (Figura 6). Pertencente a baixada fluminense, está situado a aproximadamente 50 km da capital estadual. Sua população estimada em 2020 foi de 61.388 habitantes (IBGE, 2020). O município encontra-se em um vale formado pela base do pico Dedo de Deus – Serra dos Órgãos, e faz limite com os seguintes municípios: Teresópolis e Petrópolis (norte), Itaboraí (sul), Cachoeiras de Macacu (leste) e Magé (oeste), sendo limítrofe também com os fundos da Baía de Guanabara. A maior parte do seu território (70%) está em área de proteção ambiental. Segundo a Lei Orgânica do município de Guapimirim o território é dividido em distritos na seguinte origem e denominação: (1º Distrito) Guapimirim (sede); (2º Distrito) Vale das Pedrinhas; e (3º Distrito) Citrolândia. O Hospital Municipal José Rabello de Mello se localiza no 1º distrito e é o *locus* da pesquisa, onde as amostras sanguíneas foram coletadas. Esta Unidade funciona 24 horas e é responsável pelo atendimento ambulatorial de cerca de 380 pacientes por dia.

Figura 10. Mapa da localização do Município de Guapimirim no estado do Rio de Janeiro, Brasil.



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Guapimirim>

4.2. ASPECTOS ÉTICOS

Conforme resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (CEP|UNIGRANRIO) e aprovada sob CAAE 32362220.1.0000.5283 (Anexo 1). Todos os participantes tomaram ciência da pesquisa, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), que foi disponibilizado antes do procedimento de coleta de sangue dos mesmos.

4.3. ANÁLISE DE PRONTUÁRIO MÉDICO

A análise dos prontuários foi realizada de acordo com os critérios clínicos estabelecidos pelo OMS (WHO, 2021) e ratificada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), tendo um perfil de estudo quantitativo e descritivo realizado em parceria com a SMS-PMG, no Hospital Municipal José Rabello de Mello, localizado em Guapimirim, RJ. Os prontuários foram fotografados e armazenados em formato JPG e em seguida salvos em pastas com identificação das iniciais ou por numeração para serem analisados *a posteriori* por meio de um formulário estruturado.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão dos prontuários médicos obtidos:

- Critérios de inclusão: pacientes, sem distinção de gênero e idade, que tinham diagnóstico clínico-epidemiológico de COVID-19 segundo critérios da OMS e do Ministério da Saúde; pacientes que apresentassem endereço de residência no município de Guapimirim, RJ.; pacientes atendidos de março a julho de 2020.
- Critérios de exclusão: pacientes com sintomatologia que não caracterizasse a COVID-19 (casos acidentais ou com sintomas sem correlação com os critérios de definição de casos de COVID-19 definidos pela OMS); morador de área diferente daquela do presente estudo; pacientes cujos prontuários não tivessem os dados avaliados no estudo preenchidos corretamente ou ilegíveis.

As variáveis colhidas foram: idade, gênero, tempo de início dos sintomas (TIS) e os sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

4.4. DEFINIÇÃO DE CASO DE COVID-19

Levando em consideração os critérios estabelecidos pela OMS e pelo Ministério da Saúde (WHO, 2019; BRASIL, 2020), foi considerado caso suspeito de COVID-19 o indivíduo que atenda aos seguintes critérios clínicos e epidemiológicos; Critério clínico: Início agudo de febre e tosse ou início agudo de quaisquer três sintomas que indiquem uma síndrome gripal, como: fraqueza, fadiga, cefaleia, mialgia, dispneia, calafrios, dor de garganta, tosse, coriza, anosmia, ageusia, diarreia, dor torácica e cianose. Aos critérios epidemiológicos se encaixam as pessoas que residam em área com risco de contaminação, que tenham transmissão comunitária confirmada ou que trabalhe em estabelecimento de saúde.

Um caso provável de COVID-19 foi definido quando um paciente apresenta os critérios clínicos citados acima e possua exame de diagnóstico por imagem que apresente comprometimento pulmonar, além de pacientes que tenham um início recente de anosmia (perda de olfato) ou ageusia (perda de paladar).

4.5. AMOSTRAS

A coleta de sangue total (10 - 15 mL) foi feita através de venopuntura da veia braquial pelo método a vácuo, após antissepsia com álcool etílico diluído a 70%, colocadas em tubo de ensaio sem anticoagulante e em seguida centrifugado para retirada do soro, de acordo com as diretrizes de coleta de sangue da OMS (2010). Com uma alíquota de cada amostra sanguínea coletada foi realizado o teste rápido, pela técnica de imunoensaio cromatográfico rápido, utilizando o kit MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM (Biotest[®], China), para detecção qualitativa de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2. O restante do sangue coletado foi centrifugado para separação do soro de cada paciente, sendo em seguida armazenado em tubo plástico tipo *Eppendorf*, identificado e armazenado sob congelamento em *freezer* a -20°C, no laboratório de análises clínicas do Hospital Municipal José Rabello de Mello, por no máximo sete dias.

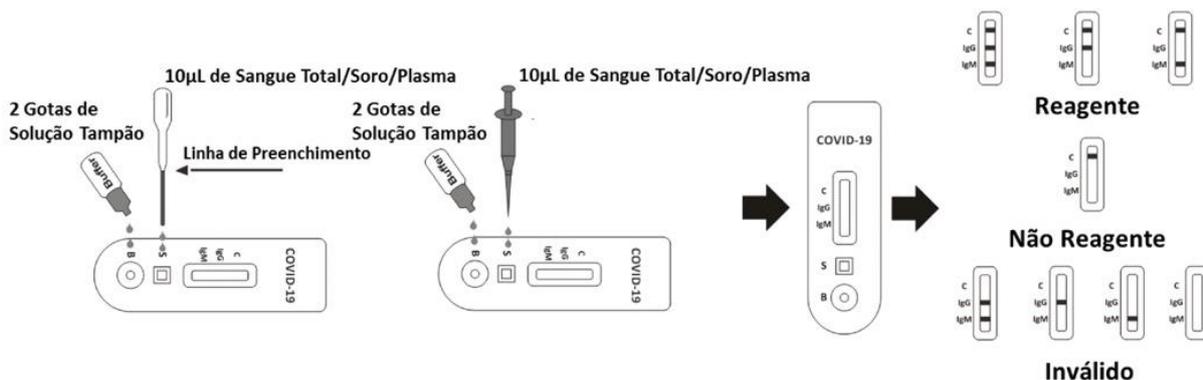
Posteriormente, tais amostras de soro foram transportadas congeladas em caixas específicas para transporte de amostra biológicas em carro particular, até o *freezer* localizado no Núcleo de Pesquisa em Doenças Infecciosas (NPDI) da UNIGRANRIO, onde permaneceram temporariamente armazenados até serem encaminhados ao Centro de

Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/FIOCRUZ), onde foram procedidos os ensaios imunoenzimáticos por ELISA.

4.6. IMUNOENSAIO CROMATOGRÁFICO RÁPIDO (TESTE RÁPIDO)

O MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM (Teste Rápido), utilizado no presente estudo é um imunoensaio qualitativo baseado em membrana para a detecção de anticorpos do SARS-CoV-2 em sangue total, soro ou plasma. Durante o teste, a amostra reage com as partículas revestidas de antígeno viral no dispositivo de teste. A mistura em seguida, migra para cima na membrana cromatográfica por capilaridade e reage com o anti-IgG ou anti-IgM humano, na respectiva região da linha de teste, marcando de forma colorimétrica. Caso a amostra não contenha anticorpos do SARS-CoV-2, nenhuma marcação aparecerá nas linhas de teste, indicando um resultado negativo. Como procedimento de controle, uma linha aparecerá marcada na região específica, indicando que houve absorção apropriada através da membrana para a realização do teste (Figura 7).

Figura 11. Fluxograma da realização do imunoensaio cromatográfico rápido, utilizando o kit MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM.



De acordo com as informações fornecidas pelo fabricante, nem os valores quantitativos, nem as taxas de aumento na concentração de anticorpos para COVID-19 podem ser determinadas por este teste qualitativo, que não deve ser utilizado como único critério diagnóstico para COVID-19. Na fase inicial dos sintomas, as concentrações dos anticorpos IgM podem estar abaixo dos níveis detectáveis pelo teste. Se o resultado do teste for negativo e os sintomas clínicos persistirem, é recomendado a realização de testes adicionais utilizando

outros métodos clínicos. Um resultado negativo não exclui, em nenhum momento, a possibilidade de infecção por COVID-19.

A infecção primária por COVID-19 é caracterizada pela presença de anticorpos IgM detectáveis de 3 a 7 dias após o início dos sintomas. A infecção secundária é caracterizada pela elevação de anticorpos IgG específicos, sendo na maioria dos casos, acompanhado por elevados níveis de IgM.

4.7. IMUNODIAGNÓSTICO (ELISA)

As placas foram sensibilizadas overnight a 4°C com as proteínas recombinantes anti SARS-CoV-2, IgM e IgG. No dia seguinte as placas foram lavadas três vezes com PBS-TWEEN e bloqueadas com BSA 2,5% por 1 hora a 37°C. Em seguida novas lavagens foram realizadas e adicionados os soros dos pacientes (1:100) em PBS-TWEEN + BSA e incubados por 1 hora a 37°. Posteriormente, as placas foram lavadas e o anticorpo secundário (anti-IgM ou anti-IgG), conjugados a peroxidase foi adicionado e, mais uma vez incubados por 1 hora a 37°C. Para revelar o ensaio foi utilizado 100 µl do substrato cromogênico TMB por 15 min. e em seguida adicionada a solução stop (HCl), para interromper a reação. Por fim, as placas foram lidas no leitor de ELISA – BIOTEK e as Densidades Ópticas foram avaliadas.

As amostras foram consideradas positivas para COVID-19 quando os valores se mostraram maiores do que o *cut-off*, de forma que após a leitura da densidade ótica no final do teste, foi feito um cálculo do ponto de corte, a partir de onde os resultados foram interpretados (Quadro 2).

Quadro 2. Interpretação dos resultados imunodiagnósticos (ELISA) para COVID-19.

SARS-CoV-2 (COVID-19)	
S/Co	Interpretação
IgM < 0,270	Negativo
IgM > 0,270	Positivo
IgG < 0,210	Negativo
IgG > 0,210	Positivo

S/Co – Valor de corte

4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas dos prontuários (idade, gênero e sintomas), assim como o cálculo das médias e medianas foram planilhadas utilizando o programa computacional *Microsoft® Excel*. A análise estatística descritiva quali-quantitativa foi realizada pelo uso do *software GraphPad Prism®* versão 8.0, aplicando o teste do chi-quadrado, o teste exato de Fisher e Anova. Valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo (AYRES, 2007).

Foram calculadas as medidas de precisão, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Os indicadores de desempenho foram estimados levando-se em consideração resultados verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN). A sensibilidade foi calculada como $VP / (VP + FN)$, especificidade como $VN / (VN + FP)$, valor preditivo positivo como $VP / (VP + FP)$ e valor preditivo negativo como $VN / (FN + VN)$. Ao mesmo tempo, a razão de verossimilhança (RV) e a precisão também foram calculadas para estimar a definição do caso clínico. O RV positivo (RVP) para a presença de um padrão de definição de caso foi calculado como $[(Sensibilidade) / (1 - Especificidade)]$; RV negativo (RVN) para a ausência de um padrão de definição de caso foi calculado como $[(1 - Sensibilidade) / (Especificidade)]$. A precisão foi definida como a proporção de todas as combinações que eram consistentes (com um resultado correto), de acordo com um diagnóstico sorológico (IgM) reagente para COVID-19. Este último indicador foi calculado como a razão $(VP + VN)$ para o número de testes moleculares e sorológicos positivos. Todas as estimativas foram expressas como porcentagens com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

4.9. VÍNCULO DA PESQUISA

Esta pesquisa está vinculada ao Grupo de Pesquisa (CNPq) intitulado “Biologia e Patologia de Organismos de Importância Médica e Ambiental” e foi desenvolvida nos Laboratórios de Pesquisa da UNIGRANRIO, com a colaboração do CDTS/FIOCRUZ. Teve apoio financeiro do Fundação “Carlos Chagas Filho” de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

5. RESULTADOS

5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Entre os meses de março e julho de 2020, fase inicial da pandemia no Brasil, foram coletadas 161 amostras sanguíneas de pacientes atendidos no Hospital Municipal José Rabello de Mello, com diagnóstico clínico de COVID-19.

Na última estimativa demográfica para a região estudada (IBGE, 2020), foi observado um quantitativo total estimado da população do município de Guapimirim de 61.388 habitantes, sendo 29.445 (47,9%) do gênero masculino e 31.943 (52,1%) do gênero feminino.

O cálculo da idade mediana e média dos pacientes do presente estudo foi de 61 e 58 anos, respectivamente, com um intervalo entre 6 e 100 anos. O gênero feminino corresponde a 91/161 (56,52%). Não houve diferença significativa ($p=0,6274$) entre ambos os gêneros para os casos suspeitos de COVID-19 (Tabela 1).

Na distribuição de casos suspeitos por faixa etária pode-se observar que a população idosa com idade entre 61 e 80 foi a mais acometida, apresentando diferença significativa ($p=0,0263$) quando comparada com as demais faixas etárias avaliadas (Tabela 1).

Quanto aos aspectos clínicos apresentados pelos pacientes, entre os 161 casos suspeitos de COVID-19, a febre (aferida ou referida) (95/161; 59,0%), dispneia (61/161; 37,8%) e tosse (53/161; 32,9%) foram os mais observados. Anosmia e ageusia, sintomas bastante característicos foram observados em 34 (21,1%) e 35 (21,7) dos pacientes (Tabela 1).

Foram considerados pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) aqueles que tinham como manifestações clínicas a dispneia, dor torácica e cianose, que corresponderam a 77/161 (47,8%). Já os pacientes com Síndrome Respiratória Leve (SRL) foram aqueles que apresentaram dois ou mais dos seguintes sintomas: Febre (aferida ou referida); calafrios; dor de garganta; cefaleia; tosse; coriza; anosmia; ageusia; e diarreia. Estes totalizaram 84/161 (52,1%). Dos que apresentaram SRAG 38/77 (49,4%) foram reagentes para IgM e 29/77 (37,7%) para IgG. Dez (12,9%) foram não reagentes para SARS-CoV-2 pelo ELISA. Daqueles pacientes que foram diagnosticados com SRL, 33/84 (39,2%) foram IgM reagentes e 24/84 (28,5%) IgG reagentes.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos casos prováveis de COVID-19 atendidos em Guapimirim (RJ), no período de março a julho de 2020.

Março a Julho de 2020	
Gênero	Casos suspeitos de COVID-19
	n = 161 (%)
Masculino	70 (43,5)
Feminino	91 (56,5)
<i>p</i> -values ($\alpha=0.05$)	0,6274
Faixa etária	n (%)
0 a 20	4
21 a 40	31
41 a 60	45
61 a 80	65
81 a 100	16
<i>p</i> -values ($\alpha=0.05$)	0,0263
Sintomas	n (%)
Febre (aferida ou referida)	95 (59,0)
Calafrios	10 (6,2)
Dor de garganta	35 (21,7)
Cefaleia	41 (25,4)
Tosse	53 (32,9)
Coriza	12 (7,4)
Anosmia	34 (21,1)
Ageusia	35 (21,7)
Diarréia	20 (12,4)
Dispnéia	61 (37,8)
Dor torácica	24 (14,9)
Cianose	6 (3,7)

COVID-19: novo coronavírus; n: número de participantes da pesquisa.

5.2. IMUNOENSAIO CROMATOGRÁFICO RÁPIDO (TESTE RÁPIDO)

Todas as 161 amostras sanguíneas coletadas de pacientes com suspeita clínica de COVID-19 foram testadas pelo imunoensaio cromatográfico rápido (teste rápido), por meio do MedTeste Coronavírus (COVID-19), para detecção qualitativa de anticorpos da classe IgM, que sugerem a fase aguda da infecção. Destas, 106 (65,8%) foram consideradas reagentes para SARS-CoV-2. Este percentual ratifica o cenário pandêmico da referida infecção viral no período estudado e que se estende até os dias de hoje.

Ressalta-se que dos 106 (65,8%) pacientes que tiveram suas amostras positivas, destes 58 (54,7%) receberam alta hospitalar, por apresentar sintomatologia compatível com uma SRL e 48 (45,2%) foram encaminhados para internação por apresentarem um quadro respiratório grave (SRAG), com a manifestação de dispneia, dor torácica e/ou cianose. Quando avaliado o TIS dos pacientes com suspeita de COVID-19, observou-se uma média de 6,86 dias. Este TIS está condizente com o tempo estimado para produção de anticorpos da classe IgM, que varia de 6 a 12 dias após a infecção.

5.3. ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA (ELISA)

Foram submetidas ao imunodiagnóstico pela técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), para detecção de anticorpos das classes IgM e IgG anti-SARS-CoV-2, um total de 161 amostras de pacientes com suspeita clínica de COVID-19.

De acordo com os critérios sorológicos de detecção de anticorpos foi observado um total de 71/161 (44,1%) amostras soro reagentes para IgM, enquanto 62/161 (38,5%) foram soro reagentes para IgG (Figura 8 e 9). Dos pacientes que tiveram suas amostras soro reagentes para IgM, 44 (61,9%) tiveram alta hospitalar e 27 (38,0%) foram encaminhados para internação. Já os pacientes que foram soro reagentes para IgG apresentaram um quantitativo de 33 (53,2%) que obtiveram alta após atendimento e 29 (46,7%) que foram internados. Os critérios utilizados para destinação do paciente após atendimento clínico foi a gravidade dos sintomas apresentados no momento do atendimento clínico. Quando verificado as amostras reagentes para IgM e IgG observou-se um total de apenas 15, sem diferença significativa entre elas ($p=0.9489$), sendo todos os pacientes correspondentes tiveram alta hospitalar, após atendimento.

A média do TIS referente as amostras soro reagentes para IgM foi de 8,01 dias, perfeitamente pertinente com o intervalo de tempo demonstrado na literatura para produção

desta imunoglobulina. Já a média do TIS dos pacientes que tiveram suas amostras reagentes para IgG foi de 8,74 dias.

Figura 12. Número de pacientes que apresentaram amostras soro reagentes anti-SARS-CoV-2, pelo teste rápido e pelo ELISA.

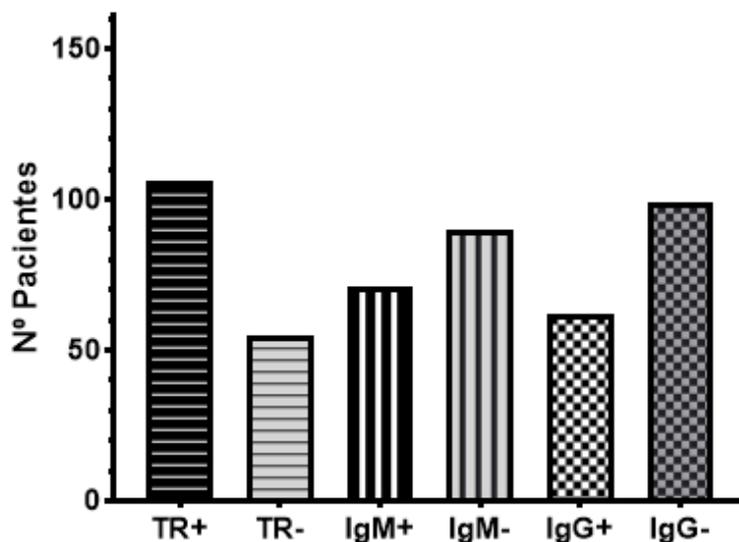
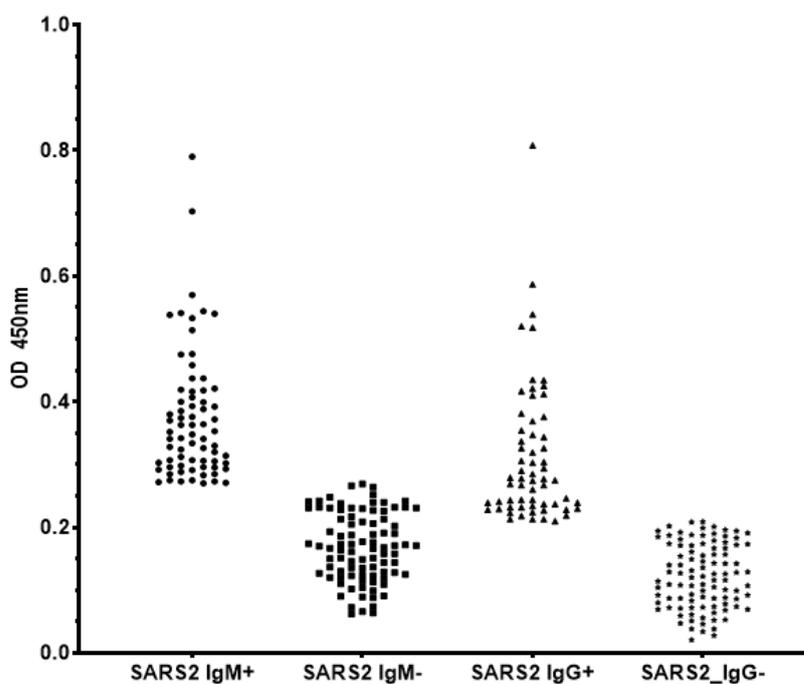


Figura 13. Número de pacientes soro reagentes e não-reagentes anti-SARS-CoV-2 pelo ELISA, de acordo com a valor de referência (IgM = 0,270; IgG = 0,210).



5.4. TESTE RÁPIDO vs ELISA

Foi observado um total de 55/161 (34,1%) amostras soro reagentes tanto no teste rápido quanto no ELISA para IgM, determinando a partir das análises realizadas uma diferença significativa com $p=0.0003$. Destas amostras 24 (43,6%) eram de pacientes que foram encaminhados para internação e 31 (56,4%) eram de pacientes que receberam alta hospitalar. Quando avaliado o total de amostras soro reagentes para teste rápido e IgG (40/161 [24,8%]) foi observado também diferença significativa com valor de $p<0.0001$, sendo que 21 (52,5%) foram internados e 19 (47,5%) receberam alta. Já o quantitativo de amostras que foi reagente para o teste rápido e ambas as imunoglobulinas testadas (IgM e IgG), totalizou 20/161 (12,4%), onde 11 (55,0%) eram de pacientes que foram conduzidos para a internação e nove (45,0%) de pacientes que receberam alta hospitalar.

Durante o período do estudo 161 pacientes foram rastreados para COVID-19 após seu consentimento para participar. A prevalência de infecção aguda confirmada em laboratório pelo teste de ELISA (IgM) foi de 71/161 (44,1%) e 90/161 (55,9%) apresentaram a fase crônica ou outra etiologia (Tabela 2).

Os 161 pacientes atenderam à atual definição clínica de COVID-19. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 77,4%, 43,3%, 51,8% e 70,9%, respectivamente. Foi calculado ainda a razão de verossimilhança positiva (51,8%) e negativa (70,9%). Quando comparado os testes imunodiagnósticos avaliados no presente estudo, observou-se uma precisão de (AUC: 58,3%).

Tabela 2. Demonstração dos dados quantitativos do MedTeste Coronavírus IgM (teste rápido) em comparação com aqueles obtidos pelo ELISA.

Método	ELISA (IgM)		Resultados Totais	
	Resultados	<i>Positivo</i>		<i>Negativo</i>
MedTeste Coronavírus IgM (Teste Rápido)	<i>Positivo</i>	55	51	106
	<i>Negativo</i>	16	39	55
Resultados Totais		71	90	161

6. DISCUSSÃO

O surto atual da COVID-19 causou e vem causando um grande fardo de morbidade e mortalidade em diversos países, alguns avançando no enfrentamento de forma mais eficaz, com a vacinação, outros nem tanto. A extenuação do serviço de saúde, muitas vezes observada durante a pandemia, impossibilitou a prestação de um atendimento adequado à população. Dessa forma o processo de triagem através do diagnóstico clínico tem sido a principal forma de separar casos leves, de casos graves e críticos. Entretanto, apenas o diagnóstico clínico não é capaz de determinar, de forma conclusiva, os casos da COVID-19. Dessa forma o uso de ferramentas laboratoriais se faz necessário para termos uma maior precisão diagnóstica e por se tratar de uma doença pandêmica, com altíssima prevalência, os testes sorológicos por serem mais acessíveis, são recomendados à população, mesmo sabendo que o teste ouro para diagnóstico de COVID-19 é a biologia molecular, por meio da RT-PCR (VELAVAN & MEYER, 2020; PEELING et al., 2020).

O presente estudo, além da avaliação sintomática utilizou dois métodos de diagnósticos laboratoriais baseados na detecção de anticorpos para determinação de infecção por COVID-19. Os testes utilizados foram o ensaio imunocromatográfico (teste rápido - TR) e o ensaio imunoenzimático (ELISA indireto).

Por meio da análise dos dados demográficos obtidos dos prontuários médicos dos pacientes que tiveram suas amostras coletadas entre os meses de março e julho de 2020 – início da pandemia de COVID-19 no Brasil – foi observado um cálculo da idade mediana e média dos pacientes de 61 e 58 anos, respectivamente, sendo a faixa etária mais acometida estando entre 61 e 80 anos. Tais informações são corroboradas na literatura por Cascella et al. (2021) onde é afirmado que apesar da suscetibilidade de todas as faixas etárias em contrair a infecção e apresentar doença grave, pacientes com idade ≥ 60 anos e com comorbidades médicas (obesidade, doenças renais, doenças cardiovasculares, diabetes, tabagismo, câncer, entre outros), formam o principal grupo de risco para COVID-19. Siordia Jr. (2019), através de um estudo na China demonstrou a prevalência de cerca de 87% dos casos acometidos em pacientes entre 30 - 79 anos e outro estudo de meta análise realizado por Levin et al. (2020), onde foram analisadas publicações feitas antes de setembro de 2020 sobre a prevalência da infecção por COVID-19, utilizando diversas plataformas como Medline, Pubmed, Google Scholar; também mostrou que a faixa etária que apresentou o maior risco de infecção foram os idosos, destacando um risco aumentado para adultos de meia idade. Medeiros et al. (2021) destacaram em seus resultados que a idade média de pacientes acometidos por COVID-19 foi de 59 anos, bem

próximo do observado neste estudo. O mesmo autor cita ainda que o número de óbitos foi congruente com a idade média de 66,6 anos, chamando a atenção para casos com evolução grave em idosos. É importante ressaltar que esse padrão etário foi visto durante o primeiro ano de pandemia, o que vem apresentando algumas mudanças com o aparecimento de novas ondas de infecção e publicações, demonstrando uma transição no risco e acometimento para uma faixa etária mais jovem, como cita Ioannidis et al. (2021), afirmando em seus estudos que na maioria dos países estudados, apesar de apresentar resultados próximos entre a primeira e segunda onda, a contribuição de mortes por idosos (residentes de asilos) foi menor. Moura et al. (2021), comparando as duas primeiras ondas da COVID-19 em países com alto número de mortes, afirma que não se obteve uma diferença discrepante na faixa etária, porém houve redução na proporção de mortes entre idosos institucionalizados, na segunda onda, corroborando uma menor participação de idosos nas fatalidades. Esse mesmo estudo afirma que na segunda onda tivemos um resultado expressivo nas faixas etária entre 45 e 64 anos, padrão diferente do que tivemos na primeira onda, corroborando com a ligeira mudança de perfil que a doença vem apresentando com o passar da pandemia.

Outro dado demográfico importante foi em relação a gênero acometido, onde não foi encontrado diferença significativa entre o gênero masculino e o feminino. Segundo a última estimativa feita no município de Guapimirim pelo IBGE (2010), 47,9% da população é do gênero masculino e 52,1% do gênero feminino. Durante o presente estudo foi observado uma porcentagem semelhante para pacientes acometidos pela COVID-19, o gênero feminino correspondeu a 56,52% dos casos, enquanto o masculino totalizou 43,48%, indicando que a COVID-19 não possui predileção por gênero, dados estes, corroborados por Jin et al. (2020) e Mukherjee & Pahan (2021), onde é afirmado por meio de análises em grupos de pacientes infectados pela COVID-19, que não houve diferença significativa entre os gêneros acometidos, apenas existiu diferença no prognóstico da doença em que o gênero masculino apresentou mortalidade maior do que o feminino. Casos discrepantes são encontrados em trabalhos que relatam a epidemiologia da COVID-19 em determinados países, como a Áustria, Croácia, Itália, França e Alemanha, que possuem clara predominância do gênero masculino e consequentemente um maior número de casos nesse grupo, chegando por vezes a 74 % (RUIZ-DIAZ et al., 2020).

Quanto aos sintomas, destacam-se três com maior incidência nos pacientes participantes deste estudo. Com 95 (59%), casos a febre aferida ou referida foram os mais observados, uma vez que, muitos pacientes que chegavam ao hospital medicados (antipiréticos) relatavam seu estado febril prévio. A tosse estava presente em 53 (32,9%) pacientes e a dispneia

foi verificada em 61 (37,8%) casos. Dados esses corroboram com o descrito na literatura, onde estes são os sintomas mais comuns durante a infecção por COVID-19. Diversos estudos realizados em pacientes na China, local onde a pandemia teve início, demonstram dados semelhantes aos referidos achados sintomatológicos. Huang et al. (2020) descreveram uma série composta de 41 casos, onde 98% apresentaram febre, 76% tosse e 55% dispneia. Outro estudo realizado na China observou o mesmo padrão de sintomas, com destaque para a tríade de febre, tosse e dispneia (ISER et al., 2020).

Além dos mencionados sintomas mais comuns em pacientes acometidos pela COVID-19, vale ressaltar outros dois – anosmia e ageusia – que também têm sido relatados em estudos, como em Mao et al. (2020), que corroboram com nossos resultados, onde foi verificado, em um total de 214 pacientes, 11 (5,1%) apresentaram anosmia e 12 (5,6%) apresentaram ageusia. Outro estudo feito por Vargas-Gandica et al. (2020), que também está de acordo com nossos resultados, apresentou uma série de 10 casos de paciente que foram infectados pelo SARS-CoV-2, confirmados por RT-PCR, em que nove pacientes apresentaram ageusia e oito anosmia. Esses sintomas também tiveram um certo destaque percentual no presente estudo (21.1% para anosmia e 21,7% para ageusia). Apesar da grande incidência sintomática de febre, tosse e dispneia, casos da COVID-19 muitas vezes se apresentam de forma inespecífica, variando de sintomas em cada pessoa, logo é importante para o manejo da crise da saúde, a identificação de casos suspeitos, fator crucial para interromper a cadeia de transmissão viral. Sendo assim a anosmia e ageusia associada a febre tem sido um fator determinante para casos suspeitos, principalmente casos paucissintomáticos (VAIRA et al., 2020a; VAIRA et al., 2020b).

De acordo com o protocolo de manejo clínico da COVID-19 na atenção primária à saúde, realizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), diferencia-se os casos sintomáticos de duas formas, Síndrome Respiratória Leve (SRL) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). No primeiro, temos pacientes com um quadro sintomático que apresenta dois ou mais sintomas, como, febre, fadiga, cefaleia, dor de garganta, calafrio, tosse e outros mais comuns a gripes e resfriados. Já na SRAG, considera-se pacientes com um quadro clínico mais específico, com sintomas de dispneia, dor torácica e cianose. É possível observar nessa diferenciação que os quadros que são inclusos no grupo de SRAG, apresentam uma evolução da doença com comprometimento respiratório (SAPS, 2020). Dessa forma podemos observar estudos como o de Wang et al. (2020), em que foram avaliados 69 pacientes com sintomas da COVID-19, e aqueles que apresentaram um quadro respiratório mais específico, com saturação menor que 90% e febre associada a dispneia, característico do grupo de SRAG, foram a óbito. Esses pacientes também apresentaram idades avançadas e algum tipo comorbidade, ligando

um alerta para pacientes do presente estudo, pois dos 161 pacientes, 77 (47,8%) apresentaram sintomatologia característica de SRAG e isso somado com a nossa média de idades que foi de 58 anos, se torna uma informação pertinente para o diagnóstico clínico.

Considerando as duas formas de apresentação da COVID-19, citados previamente (SRAG e SRL), podemos discutir a respeito da utilização tanto do diagnóstico clínico quanto do laboratorial, de forma conjunta durante uma epidemia pois muitas unidades de saúde devido à alta demanda, ocupação, falta de recursos, entre outros, têm apenas a triagem clínica como forma de identificação da doença de forma inicial, o que sozinho pode gerar resultados pouco fidedignos. Logo se faz necessária uma triagem clínica embasada nos sintomas mais prevalentes, para assegurar resultados laboratoriais confiáveis em relação as amostras coletadas. Ressalta-se no presente estudo os resultados a respeito dos casos de pacientes com suspeita clínica (SRGA ou SRL), não reagentes no ELISA, tanto para IgM quanto IgG, muito provavelmente ocasionado por uma fase bem inicial da infecção em que a titulação de anticorpos ainda não era suficiente para uma detecção pelo imunodiagnóstico, e como não tivemos resultado de RT-PCR para essas amostras, se torna uma limitação do estudo confirmar esses dados. Entretanto isso pode ser explicado pela literatura por trabalhos que mostram a soroconversão para COVID-19 já na primeira semana, tanto para IgM quanto para IgG, porém em quantidades bem pequenas o que dificulta uma detecção por meio de diagnósticos como o TR e o ELISA. De acordo com trabalhos realizados por Algaissi et al. (2020) e Liu et al. (2020), a titulação de IgM em pacientes acometidos pela COVID-19, atinge seu pico na segunda e terceira semana antes de começar a cair, enquanto os níveis séricos de IgG continuam crescendo com o tempo além da quarta semana do tempo de início dos sintomas, sendo assim a não reatividade de 12,9% dos pacientes do grupo de SRAG e 32,1% do grupo de SRL, tanto para IgM quanto para IgG, pode ser explicada por níveis baixos de titulação de anticorpos causadas por pequenas cargas virais e/ou por uma coleta realizada durante a primeira semana a partir do aparecimento dos sintomas.

Utilizamos o imunoensaio cromatográfico (TR) para as 161 amostras citadas previamente, através do MedTeste Coronavírus (COVID-19) para detecção qualitativa de anticorpos da classe IgM sugestiva de uma infecção recente. Do total tivemos 106 amostras positivas, cerca de 65% dos pacientes, demonstrando um grande número de pacientes que chegam na unidade de saúde ainda dentro do período de fase aguda da doença. Choe et al. (2019) demonstraram através de um estudo sobre o desempenho diagnóstico de um TR, a capacidade que o mesmo pode apresentar na detecção de casos da COVID-19. Com auxílio de um grupo de pacientes positivos para RT-PCR e outro negativo, que também serviu de base

para estudar possíveis casos falso negativos, realizaram comparações entre os diferentes diagnósticos. As porcentagens de sensibilidade e especificidade foram respectivamente 92,9% e 96,2%, enquanto o Valor Preditivo Positivo (VPP) foi de 95,6% e o Valor Preditivo Negativo (VPN) foi de 95,6%, indicando boa precisão diagnóstica do TR. Outro estudo feito por Albert et al. (2021) corrobora a importância do uso de TRs em centros de saúde primários, através de um estudo que utilizou o TR Panbio TM COVID-19 Ag, em amostras de 412 pacientes. Observou-se resultados positivos de um bom desempenho do ensaio imunocromatográfico, com especificidade de 100%, sensibilidade de 79,9% e VPP de 99%, tomando o RT-PCR como método diagnóstico base, consequentemente indicando uma boa *performance* para ser utilizado como diagnóstico inicial em unidades de saúde durante a pandemia.

De forma complementar, os TRs apesar de serem preconizados pela OMS e descritos por diversos autores como uma forma de auxílio diagnóstico durante a pandemia para triagem dos pacientes, devemos ter cuidado com sua utilização principalmente com kits que não possuem boas avaliações diagnósticas. Na literatura temos diversos artigos retratando análises e comparações entre diferentes TRs e os resultados variam, com alguns apresentando boas características enquanto outros mostram baixa sensibilidade para detecção de anticorpos. Scohy et al. (2020) relatam um estudo sobre a *performance* diagnóstica do teste COVID-19 Ag Respi-Strip e conclui, após a análise de 148 amostras que o teste apresenta baixa sensibilidade e não deve ser utilizado sozinho para o diagnóstico da COVID-19. Cassaniti et al. (2020) de forma similar avalia o desempenho diagnóstico de outro TR – VivaDiag COVID-19 IgM/IgG – em uma amostra de 110 indivíduos. O diagnóstico foi realizado de acordo com as instruções do fabricante e com base nos resultados, o estudo concluiu que esse TR levava a um falso diagnóstico da COVID-19, devido a uma sensibilidade muito baixa (18,4%), não sendo recomendado para triagem de pacientes com suspeita da COVID-19. Estudos como esse destacam a importância de um teste imediato eficiente em casos suspeitos de infecção por SARS-CoV-2 para o manejo e controle da disseminação do vírus.

Outro fator de importância é a rapidez necessária do diagnóstico, entretanto seu desempenho é condicionado por algumas variáveis, como, carga viral, qualidade da amostra, manejo, contaminação e fase de processamento, e isso sendo feito em um ambiente que em diversos locais se encontra com ocupação máxima, de forma caótica, pode resultar ainda mais em resultados não fidedignos, juntamente com possíveis características diagnósticas dos testes abaixo do padrão. Além desses problemas, os autores relatam a discrepância em relação a sensibilidade divulgada pelo fabricante do TR e a sensibilidade observada durante o estudo (SCOHY et al. 2020; CIOTTI et al. 2021).

A OMS recomenda que TRs utilizados para o enfrentamento à COVID-19 tenha sensibilidade $\geq 80\%$ e especificidade $\geq 97\%$, já o CDC sugere testes que possuam $\geq 90\%$ de sensibilidade e $\geq 97\%$ de especificidade, características essas que se assemelham com números diagnósticos do RT-PCR. Em possíveis ausências de TRs com tais características, o recomendado é não utilizar o TR como forma única de diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2 e sim como um diagnóstico inicial auxiliar rápido (OMS, 2019).

Quanto aos nossos resultados relacionados com o ELISA, tivemos um total de 161 amostras submetidas a sorologia, onde foi observado um total de 44,1% de amostras positivas para IgM e 38,5% para IgG. Esses dados nos mostram informações pertinentes para os resultados do estudo, uma vez que são dados fidedignos devido à alta *performance* diagnóstica do teste padronizado pelo Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS/FIOCRUZ), com sensibilidade e especificidade em torno de 99,7%. Como destacado previamente, a utilização de testes diagnósticos com alta *performance* e boas características se tornam essenciais no enfrentamento ao SARS-CoV-2 e sendo utilizado juntamente a um TR, é capaz de nos dar resultados mais confiáveis e nos permite também comparar e avaliar um determinado kit de TR, como realizamos no presente estudo. Têm-se diversos trabalhos na literatura que buscam desenvolver, comparar ou avaliar os kits para ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) utilizados para diagnosticar a COVID-19. Al-Jighefee et al. (2021) realizou um estudo com o objetivo de entender a resposta imune e avaliar o desempenho de quatro kits ELISA IgM e cinco kits ELISA IgG contra SARS-CoV-2 em uma amostra de 291 pacientes. O estudo afirma que foi obtido um desempenho muito bom para três ensaios IgG avaliados (NovaLisa, AnshLabs e Lionex), indicando que os testes ELISA podem ter um valor diagnóstico essencial na detecção de anticorpos contra SARS-CoV-2 e no desenvolvimento de estratégias epidemiológicas para a COVID-19. Tais dados foram obtidos pelo estudo através da determinação da especificidade e sensibilidade dos kits em três diferentes datas a partir do início dos sintomas (≤ 14 , 14-30, >30 dias). Todos os kits IgG apresentaram maior sensibilidade em amostras coletadas após um mês, sendo elas de 90% de sensibilidade para o NovaElisa, 95.7% para o AshnLabs e 96,6% para o Lionex. Outros dois kits IgG presentes no estudo que foram considerados inadequados para o diagnóstico apresentaram sensibilidade de 76.1% e 53.5% em pacientes com o mesmo tempo de início dos sintomas. Em relação a especificidade, para testes diagnósticos é considerado mais importante pois quanto maior a especificidade de um teste, maior impacto terá no VPP, ou seja, se um determinado teste der resultado positivo é pouco provável que a pessoa não esteja realmente doente. Nesse mesmo estudo foi determinada a especificidade dos testes utilizando diversos subgrupos de controle como outros

coronavírus, vírus respiratórios não CoV, vírus não respiratórios e anticorpos antinucleares e os resultados de especificidade geral encontrados, respectivamente dos três kits IgG considerados bons para o diagnóstico pelo artigo foram de 96%, 84% e 97%. Esses dados corroboram com a alta *performance* que o ELISA possui, sendo inclusive maior que todos os valores mencionados no estudo previamente citado. Outro estudo em concordância com a utilização de um ELISA com alta especificidade e sensibilidade, realizado por Colavita et al. (2020), avalia o Kit anti SARS-CoV-2 IgG, IgM e IgA (ENZY WELL SARS-CoV-2 ELISA DIESSE Diagnostica Senese Spa) em um total de 553 amostras de soro, incluindo amostras de casos suspeitos, confirmados de COVID-19, doadores saudáveis e pacientes para outras infecções ou outras doenças autoimunes. Como resultado, os kits apresentaram sensibilidade de 92,5% e 93,6%, de forma respectiva, para IgG e IgA e especificidade de 91,7% e 97,9%. Enquanto o kit IgM apresentou tanto sensibilidade quanto especificidade menores (87,7% e 88%). De forma conjunta os trabalhos mencionados destacam o valor dos kits ELISA IgG e IgA para diagnóstico clínico da COVID-19 e conseqüentemente ligam um alerta para utilização de kits IgM, assim dando a entender que a resposta imunológica por IgM não está sendo a melhor forma de diagnosticar o SARS-CoV-2, tendo percentuais reduzidos quando comparado aos outros.

A média do tempo de início de sintomas (TIS) referente as amostras IgM positivas foi de 8,01 dias, o que geralmente é um intervalo já esperado para pacientes com infecção aguda. Enquanto a média do TIS dos pacientes que tiveram suas amostras reagentes para IgG foi de 8,74 dias fugindo do padrão de outras doenças e se apresentando semelhante ao TIS de amostras reagentes para IgM. Siordia et al. (2020), nos mostra por meio de uma revisão epidemiológica e clínica que o período de incubação em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 é entre três e nove dias, corroborando e se encaixando dentro do intervalo encontrado no presente estudo para ambos os pacientes reagentes para IgM e IgG. Entretanto, trabalhos realizados no início/meio da pandemia observaram que o período de incubação do vírus é bem irregular e individual, variando de quatro a 14 dias, sendo que a maioria dos casos ocorre nos primeiros quatro a cinco dias após a exposição, divergindo da média encontrada no presente estudo (Chan et al., 2020; Guan et al., 2020; Liu et al., 2020).

Como forma de analisar a *performance* dos testes diagnóstico, busca se avaliar as cinco principais características, como mencionados previamente são essas a sensibilidade que é a probabilidade de um resultado positivo ser realmente doente (verdadeiro positivo), especificidade que é a probabilidade de resultado negativo não ser doente (verdadeiro negativo), VPP que é a probabilidade da presença da doença quando o teste é positivo, VPN

que é a probabilidade da ausência da doença quando o teste é negativo, razão de verossimilhança (RV) que é a probabilidade de um determinado resultado em alguém com a doença, dividido pela probabilidade do mesmo resultado em alguém que não possua a doença ser positiva ou negativa, e por fim a acurácia, que determina se o teste irá fornecer resultados corretos e de alta confiança.

No presente estudo a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram 77,4%, 43,3%, 51,8% e 70,9%, respectivamente. Também foi calculado ainda a RVP (51,8%) e RVN (70,9%). Quando comparado os testes imunodiagnósticos avaliados no presente estudo, observou-se uma precisão de 0,583 (AUC: 58,3%).

Na literatura ainda existem poucos trabalhos que utilizam a comparação de TRs com ELISA indireto, a maioria utiliza o RT-PCR como base de comparação para obter valores percentuais das características diagnósticas. Sendo que os principais dados informados por esses trabalhos são sensibilidade e especificidade. Ong et al. (2020) realizaram uma comparação das precisões diagnósticas de testes sorológicos rápidos com diagnósticos moleculares em pacientes com suspeita de COVID-19. Seus resultados demonstraram que a sensibilidade dos testes rápidos foi baixa em pacientes com suspeita da COVID-19, em diversos testes utilizados (6 testes diferentes no geral - Cartão de teste combinado Boson Biotech Rapid 2019-nCoV IgG / IgM [50%], Teste rápido de cassete Cellex qSARS-CoV-2 IgG / IgM [20%], Dynamiker Biotechnology 2019-nCoV IgG / IgM [10%], Teste rápido, Cassete de teste rápido Orient Gene Biotech COVID-19 IgG / IgM [55%], Teste rápido Prometheus Bio 2019-nCoV IgG / IgM [20%] e Wantai SARS-CoV-2 Ab [50%]). Já em relação a especificidade, todos os testes apresentaram pelo menos 98%, sendo uma ótima porcentagem diagnóstica. Essas informações corroboram com nossa avaliação a respeito do TR utilizado no presente estudo, que apresentou características diagnósticas abaixo do padrão recomendado, principalmente se tratando da especificidade, em que o teste demonstrou alta ineficiência em determinar infecção aguda nos pacientes, gerando assim um grande número de falso-positivos.

Outro estudo realizado por Elslande et al. (2020) também trabalha de forma similar avaliando o desempenho de sete TRs diferentes, mas dessa vez incluindo kits que também detectam o anticorpo IgA. A especificidade foi avaliada em 103 amostras coletadas antes de janeiro de 2020. A sensibilidade foi avaliada em um total de 167 amostras de 94 pacientes com COVID-19 confirmados por RT-PCR em swab nasofaríngeo. A especificidade no geral foi $\geq 91,3\%$ para IgM, $\geq 90,3\%$ para IgG e $\geq 85,4\%$ para a combinação IgM ou IgG. A sensibilidade 14–25 dias após o início dos sintomas estava entre $\geq 92,1\%$ e 100% para IgG porém os

resultados para IgM variaram significativamente, apresentando uma média de apenas 70%. Os resultados presentes no estudo mencionado corroboram mais ainda com nossos achados, uma vez que mesmo com valores não tão altos de sensibilidade para IgM, os TRs estudados ainda apresentaram valores acima de 90% para especificidade, que como mencionado previamente no texto, é a de maior importância para avaliação diagnóstica.

Outros testes e suas acurácias diagnósticas podem ser encontrados no documento de acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19, realizado em maio/2020 pelo departamento de gestão de incorporação de tecnologias e inovação em saúde (DGITIS/SCTIE). Nele podemos ver diversos testes diagnósticos recomendados com seus respectivos dados de sensibilidade e especificidade. Por exemplo o One Step Covid 2019 Test performou com sensibilidade de 86,43% e especificidade de 99,57%, já o teste CORONAVÍRUS RAPID TEST apresentou sensibilidade de 86,4% e especificidade de 99,57%. São apenas alguns exemplos que demonstram a capacidade diagnóstica que os testes rápidos podem apresentar, sendo de grande importância para um diagnóstico inicial nas unidades de saúde, principalmente aquelas que não possuem tantos recursos financeiros e que se encontravam/encontram com uma alta demanda durante a pandemia.

Os trabalhos presentes na literatura – em sua maioria – a respeito de avaliação diagnóstica de testes rápidos não disponibilizam todos os dados, como fizemos no presente estudo. Alguns deles apresentam apenas sensibilidade, especificidade como vimos nos trabalhos citados previamente, enquanto outros adicionam VPP e VPN como dados comparativos e comprobatórios em função da eficácia dos testes analisados, enriquecendo a pesquisa. Isso pode ser visto em trabalhos como Andrey et al. (2020), em que os dados fornecidos a respeito do teste rápido de sorologia Augurix Covid-19 IgG são de sensibilidade (88%), especificidade (98%), VPP (97%) e VPN (94%), destacando que esses dados são satisfatórios exibindo alta precisão diagnóstica para utilização em locais com ausência de serviços sorológicos de rotina ou RT-PCR. Diferentemente Li et al. (2020) e Ying et al. (2020) apresentam além da sensibilidade e especificidade, a RVP e RVN. No primeiro trabalho as porcentagens foram respectivamente de 88.7%, 90.6% e os valores de RVP e RVN foram de 9.46 e 0.13. Enquanto no segundo estudo foi observado 85.6% de sensibilidade e 91.0% de especificidade, e valores de 9.52 para RVP e 0.16 para RVN. Ambos com alta eficácia diagnóstica, destacando que para a interpretação da RVP que geralmente é maior que 1, quanto maior o RVP mais o teste será capaz de detectar pacientes realmente doentes, sendo valores próximos de 10 indicativos para um bom diagnóstico. Já a RVN é justamente ao contrário, seus valores geralmente são inferiores a 1 porque é menos provável que o resultado de um teste

negativo ocorra em indivíduos com do que em indivíduos sem a doença. Bons testes diagnósticos costumam apresentar seu valor de $RVN < 0,1$.

7. CONCLUSÕES

Com os resultados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir que:

(I) o diagnóstico clínico-epidemiológico de COVID-19, em período de pandemia, foi uma boa ferramenta para determinação dos casos, contudo o método imunológico (ELISA) foi necessário para aumentar a precisão diagnóstica;

(II) de acordo com os dados descritos na literatura, o presente estudo observou o idoso como faixa etária mais acometida pela COVID-19, dados esses que vem apresentando mudanças com o passar da pandemia, acometendo uma faixa etária mais baixa;

(III) mesmo levando em consideração o custo e a praticidade da realização do teste, o imunoensaio cromatográfico rápido em comparação com o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), não foi eficiente para determinar a infecção aguda nos pacientes estudados, devido ao alto número de falso-positivo, sendo assim seu uso deve ser reavaliado pelos órgãos competentes com o objetivo de não fornecer dados incorretos por esse ensaio;

(IV) o tempo de início dos sintomas dos pacientes cujo as amostras foram submetidas aos testes de imunodiagnóstico foram condizentes com os períodos estabelecidos de produção de IgM;

(V) a acurácia do teste de imunoensaio cromatográfico rápido foi considerada baixa frente a técnica de imunoabsorção enzimática (ELISA).

8. BIBLIOGRAFIA

ALBERT E, TORRES I, BUENO F, HUNTLEY D, MOLLA E, FERNÁNDEZ-FUENTES MÁ, MARTÍNEZ M, POUJOIS S, FORQUÉ L, VALDIVIA A, SOLANO DE LA ASUNCIÓN C, FERRER J, COLOMINA J, NAVARRO D. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. **Clin Microbiol Infect.** 2021 Mar;27(3):472.e7-472.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.004. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33189872; PMCID: PMC7662075.

ALGAISSI A, ALFALEH MA, HALA S, ABUJAMEL TS, ALAMRI SS, ALMAHBOUB SA, ALLUHAYBI KA, HOBANI HI, ALSULAIMAN RM, ALHARBI RH, ELASSOULI MA, ALHABBAB RY, ALSAIEEDI AA, ABDULAAL WH, AL-SOMALI AA, ALOFI FS, KHOGEER AA, ALKAYYAL AA, MAHMOUD AB, ALMONTASHIRI NAM, PAIN A, HASHEM AM. SARS-CoV-2 S1 and N-based serological assays reveal rapid seroconversion and induction of specific antibody response in COVID-19 patients. **Sci Rep.** 2020;10(1):16561. Published 2020 Oct 6. doi:10.1038/s41598-020-73491-5

AL-JIGHEFEE HT, YASSINE HM, NASRALLAH GK. Evaluation of Antibody Response in Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Patients and Diagnostic Assessment of New IgM/IgG ELISA Kits. **Pathogens.** Published Feb 3, 2021. doi: 10.3390/pathogens10020161. PMID: 33546341; PMCID: PMC7913500.

ANAD (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES) - COVID-19: Fisiopatologia, Transmissão, Diagnóstico e Tratamento da Doença de Coronavírus 2019 (Uma Revisão) - julho de 2020. Disponível em: <https://www.anad.org.br/> . Acesso em 20 de fevereiro de 2021.

ANDERSEN KG, RAMBAUT A, LIPKIN WI, HOLMES EC, GARRY RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med.** 2020;26(4):450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9

ANDREY DO, COHEN P, MEYER B, TORRIANI G, YERLY S, MAZZA L, CALAME A, ARM-VERNEZ I, GUESSOUS I, STRINGHINI S, ROUX-LOMBARD P, FONTAO L, AGORITSAS T, STIRNEMANN J, RENY JL, SIEGRIST CA, ECKERLE I, KAISER L, VUILLEUMIER N; Geneva Centre for Emerging Viral Diseases. Diagnostic accuracy of Augurix COVID-19 IgG serology rapid test. **Eur J Clin Invest.** 2020 Oct;50(10):e13357. doi: 10.1111/eci.13357. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32691863; PMCID: PMC7404380.

BELASCO AGS, FONSECA CD. Coronavírus 2020. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília , v. 73, n. 2,e2020n2, 2020. Published Mar 27, 2020. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>

BERNHEIM A, MEI X, HUANG M, YANG Y, FAYAD ZA, ZHANG N, DIAO K, LIN B, ZHU X, LI K, LI S, SHAN H, JACOBI A, CHUNG M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. **Radiology**. 2020;295(3):200463. Published 2020 Feb 20. doi:10.1148/radiol.2020200463

BORGES LSR, Diagnostic Accuracy Measures in Cardiovascular Research. *International Journal of Cardiovascular Sciences – Universidade Federal de Uberlândia*. Published Mar 29,2016.Available on:<https://pdfs.semanticscholar.org/3269/440f7636ebe48ed1b330564b3cfd3b6e396b.pdf>

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Coronavírus - Covid 19. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional Pela Doença do Coronavírus 2019. Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19. Publicada em 05 de agosto de 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19>. Acesso em 18 de março, 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Doença pelo Coronavírus Covid-19. Semana Epidemiológica 8 (21 a 27/02/2021). Publicada em 05 de fevereiro. Disponível em: <https://coronavirus.rio/boletim-epidemiologico/>. Acesso em: 18 de março, 2021.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Doença pelo Coronavírus Covid-19. Semana Epidemiológica 18 (2/5 a 8/5 de 2021). Disponível em: <https://coronavirus.rio/boletim-epidemiologico/>. Acesso em: 06 de Junho, 2021.

BUROG AILD, YACAPIN CPRC, MAGLENTE RRO, MACALALAD-JOSUE AA, UY EJB. Should IgM/IgG rapid test kit be used in the diagnosis of COVID-19? **Asia Pacific Center for Evidence Based Healthcare**. Published Apr 3, 2020. Available on: <https://www.psmid.org/wp-content/uploads/2020/04/IgM-IgG-test-kit-V3-9Apr2020.pdf>

CASCELLA M, RAJNIK M, ALEEM A, DULEBOHN SC, DI NAPOLI R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). (2021) In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; Published April 20, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

CASSANITI I, NOVAZZI F, GIARDINA F, SALINARO F, SACHS M, PERLINI S, BRUNO R, MOJOLI F, BALDANTI F; Members of the San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. **J Med Virol.** 2020 Oct;92(10):1724-1727. doi: 10.1002/jmv.25800. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32227490; PMCID: PMC7228409

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Different COVID-19 Vaccines; Updated Mar, 4, 2021 Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>. Acesso em: 20 de março, 2021.

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>. Acesso em: 20 fevereiro 2021.

CECERE TE, TODD SM, LEROITH T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it?. **Viruses.** 2012;4(5):833-846. Published 2012 May 15 doi:10.3390/v4050833

CHAN JF, KOK KH, ZHU Z, CHU H, TO KK, YUAN S, YUEN KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [published correction appears in *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):540]. **Emerg Microbes Infect.** 2020;9(1):221-236. Published 2020 Jan 28. doi:10.1080/22221751.2020.1719902

CHAN JF, YUAN S, KOK KH, TO KK, CHU H, YANG J, XING F, LIU J, YIP CC, POON RW, TSOI HW, LO SK, CHAN KH, POON VK, CHAN WM, IP JD, CAI JP, CHENG VC, CHEN H, HUI CK, YUEN KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **Lancet.** 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31986261; PMCID: PMC7159286.

CHANG D, XU H, REBAZA A, SHARMA L, DELA CRUZ CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. **Lancet Respir Med.** 2020;8(3):e13. Published 2020 Feb 13. doi:10.1016/S2213-2600(20)30066-7

CHAO YX, RÖTZSCHKE O, TAN EK. The role of IgA in COVID-19. **Brain Behav Immun.** 2020;87:182-183. Published 2020 May 23. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.057

CHOE, J. Y., KIM, J. W., KWON, H. H., HONG, H. L., JUNG, C. Y., JEON, C. H., PARK, E. J., & KIM, S. K. (2020). Diagnostic performance of immunochromatography assay for rapid detection of IgM and IgG in coronavirus disease 2019. **Journal of medical virology**, 92(11), 2567–2572. Published May 26, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26060>

CIOTTI M, MAURICI M, PIERI M, ANDREONI M, BERNARDINI S. Performance of a rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **J Med Virol**. 2021;93(5):2988-2991. Published Feb 9, 2021. doi:10.1002/jmv.26830

COLAVITA F, BROGI A, LAPA D, BORDI L, MATUSALI G, MESCHI S, MARSELLA P, TESI G, BANDINI T, DI CARO A, CAPOBIANCHI M R, CASTILLETTI C. Evaluation of ELISA tests for the qualitative determination of IgG, IgM and IgA to SARS-CoV-2. **Yale BMJ**. Published May 26, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111682>

CORMAN VM, MUTH D, NIEMEYER D, DROSTEN C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **Adv Virus Res**. 2018;100:163-188. Published 2018 Feb 16. doi:10.1016/bs.aivir.2018.01.001

DASHRAATH P, WONG JLJ, LIM MXK, LIM LM, LI S, BISWAS A, CHOOLANI M, MATTAR C, SU LL. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, 222(6), 521–531. Published 2020 Mar 23 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>

DE SOUZA WM, BUSS LF, CANDIDO DDS, CARRERA JP, LI S, ZAREBSKI AE, PEREIRA RHM, PRETE CA JR, DE SOUZA-SANTOS AA, PARAG KV, BELOTTI MCTD, VINCENTI-GONZALEZ MF, MESSINA J, DA SILVA SALES FC, ANDRADE PDS, NASCIMENTO VH, GHILARDI F, ABADE L, GUTIERREZ B, KRAEMER MUG, BRAGA CKV, AGUIAR RS, ALEXANDER N, MAYAUD P, BRADY OJ, MARCILIO I, GOUVEIA N, LI G, TAMI A, DE OLIVEIRA SB, PORTO VBG, GANEM F, DE ALMEIDA WAF, FANTINATO FFST, MACÁRIO EM, DE OLIVEIRA WK, NOGUEIRA ML, PYBUS OG, WU CH, CRODA J, SABINO EC, FARIA NR. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nat Hum Behav**. 2020;4(8):856-865. Published 2020 July 31. doi:10.1038/s41562-020-0928-4

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE (DGITIS/SCTIE) - Acurácia dos testes diagnóstico registrados na

ANVISA para a COVID-19. Publicado em Maio/2020; Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 25 de Abril, 2021.

DESFORGES M, LE COUPANEC A, DUBEAU P, BOURGOUIN A, LAJOIE L, DUBÉ M, TALBOT PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. **Viruses**. 2019;12(1):14. Published 2019 Dec 20. doi:10.3390/v12010014

DIAS VMCH, CARNEIRO M, MICHELIN L, VIDAL CFL, COSTA LATJ, FERREIRA CES, ROSETO-WELTER A, LINS RS, KFOURI R, COSTA SF, DA CUNHA CA, CHEBABO A, ROCHA JLL, VON BATHEN LC, DA SILVA LE, COHEN RV, MOURA-NETO JA, NASCIMENTO MM, OLIVEIRA AF, RIBEIRO HSC, RIBEIRO R, CARRILHO CMDM. Serological tests for COVID-19: Interpretation and practical applications. **Journal of Infection Control**. Vol 9, Nº2. Published 2020 Jun 17. Disponível em: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/316>. Acesso em: 28 de abril, 2021.

FANG L, KARAKIULAKIS G, ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e54]. **Lancet Respir Med**. 2020;8(4):e21. Published 2020 Mar 11. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8

FELSENSTEIN S, HERBERT JA, MCNAMARA PS, HEDRICH CM. COVID-19: Immunology and treatment options. **Clin Immunol**. 2020;215:108448. Published 2020 Apr 27. doi:10.1016/j.clim.2020.108448

G GUO YR, CAO QD, HONG ZS, TAN YY, CHEN SD, JIN HJ, TAN KS, WANG DY, YAN Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. **Mil Med Res**. 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0

GEORGE MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. **J Blood Med**. 2014;5:69-86. Published 2014 Jun 12. doi:10.2147/JBM.S46255

GUAN WJ, NI ZY, HU Y, LIANG WH, OU CQ, HE JX, LIU L, SHAN H, LEI CL, HUI DSC, DU B, LI LJ, ZENG G, YUEN KY, CHEN RC, TANG CL, WANG T, CHEN PY, XIANG J, LI SY, WANG JL, LIANG ZJ, PENG YX, WEI L, LIU Y, HU YH, PENG P, WANG JM, LIU JY, CHEN Z, LI G, ZHENG ZJ, QIU SQ, LUO J, YE CJ, ZHU SY, ZHONG NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus

Disease 2019 in China. **N Engl J Med.** 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

GUO L, REN L, YANG S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clin Infect Dis** 2020; Published 2020 March 21. doi:10.1093/cid/ciaa310

HOU H, WANG T, ZHANG B, LUO Y, MAO L, WANG F, WU S, SUN Z. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. **Clin Transl Immunology.** Published May 6, 2020. doi: 10.1002/cti2.1136. PMID: 32382418; PMCID: PMC7202656.

HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, ZHANG L, FAN G, XU J, GU X, CHENG Z, YU T, XIA J, WEI Y, WU W, XIE X, YIN W, LI H, LIU M, XIAO Y, GAO H, GUO L, XIE J, WANG G, JIANG R, GAO Z, JIN Q, WANG J, CAO B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. **Lancet.** 2020;395(10223):497-506. Published 2020 Jan 30 doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

HUANG YI; SIHAN W; LIU Y, ZHANG Y, ZHENG C, ZHENG Y, ZHANG C, MIN W, YU M, HU M. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) **Research Square.** Published 2020, Feb 26. doi:10.21203/rs.2.24369/v1

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). Censo Brasileiro de 2010. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/guapimirim/panorama>. Acesso em: 28 de abril, 2021.

IOANNIDIS JPA, AXFORS C, CONTOPOULOS-IOANNIDIS DG. Second versus first wave of COVID-19 deaths: Shifts in age distribution and in nursing home fatalities. **Environ Res.** 2021 Apr;195:110856. doi: 10.1016/j.envres.2021.110856. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581086; PMCID: PMC7875012.

ISER, BPM, SILVA I, RAYMUNDO VT, POLETO MB, SCHUELTER-TREVISOL F, BOBINSKI F. Definição de caso suspeito de COVID-19: uma revisão narrativa de las señales y síntomas más frecuentes entre los casos confirmados. Artigo de revisão, **Epidemiol. Serv. Saúde.** Published Jun 22, 2020. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>

IVASHKIV LB, DONLIN LT. Regulation of type I interferon responses. **Nat Rev Immunol.** 2014;14(1):36-49. Published 2013 Dec 2013. doi:10.1038/nri3581

JHONS HOPKINS – University and Medicine (Coronavirus Resource Center) COVID-19 - Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Acesso em: 25 de Abril, 2021.

JIANG F, DENG L, ZHANG L, CAI Y, CHEUNG CW, XIA Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **J Gen Intern Med.** 2020;35(5):1545-1549. Published 2020 Mar 4. doi:10.1007/s11606-020-05762-w

JIN JM, BAI P, HE W, WU F, LIU XF, HAN DM, LIU S, YANG JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. **Front Public Health.** 2020;8:152. Published 2020 Apr 29. doi:10.3389/fpubh.2020.00152.

JIN YH, CAI L, CHENG ZS, CHENG H, DENG T, FAN YP, FANG C, HUANG D, HUANG LQ, HUANG Q, HAN Y, HU B, HU F, LI BH, LI YR, LIANG K, LIN LK, LUO LS, MA J, MA LL, PENG ZY, PAN YB, PAN ZY, REN XQ, SUN HM, WANG Y, WANG YY, WENG H, WEI CJ, WU DF, XIA J, XIONG Y, XU HB, YAO XM, YUAN YF, YE TS, ZHANG XC, ZHANG YW, ZHANG YG, ZHANG HM, ZHAO Y, ZHAO MJ, ZI H, ZENG XT, WANG YY, WANG XH. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Mil Med Res.** 2020;7(1):4. Published 2020 Feb 6. doi:10.1186/s40779-020-0233-6

KAMPF G, TODT D, PFAENDER S, STEINMANN E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in J Hosp Infect. 2020 Jun 17]. **J Hosp Infect.** 2020;104(3):246-251. Published 2020 Feb 06. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022

KANNE JP, LITTLE BP, CHUNG JH, ELICKER BM, KETAI LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-*Radiology* Scientific Expert Panel. **Radiology.** 2020;296(2):E113-E114. Published 2020 Feb 27. doi:10.1148/radiol.2020200527

KILIC T, WEISSLEDER R, LEE H. Molecular and Immunological Diagnostic Tests of COVID-19: Current Status and Challenges. **iScience.** 2020;23(8):101406. Published 2020 Aug 21. doi:10.1016/j.isci.2020.101406

KIM E, ERDOS G, HUANG S, KENNISTON TW, BALMERT SC, CAREY CD, RAJ VS, EPPERLY MW, KLIMSTRA WB, HAAGMANS BL, KORKMAZ E, FALO LD JR, GAMBOTTO A. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. **EBioMedicine**, 55, 102743. Published 2020 Apr 02. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743>

KUMAR S, MAURYA VK, PRASAD AK, BHATT MLB, SAXENA SK. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). **Virusdisease**. 2020;31(1):13-21. Published 2020 Mar 05. doi:10.1007/s13337-020-00571-5

LAI CC, SHIH TP, KO WC, TANG HJ, HSUEH PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **Int J Antimicrob Agents**. 2020;55(3):105924. Published 2020 Feb 17. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

LAN L, XU D, YE G, XIA C, WANG S, LI Y, XU H. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. **JAMA**. 2020;323(15):1502-1503. Published 2020 Feb 27. doi:10.1001/jama.2020.2783

LAUER SA, GRANTZ KH, BI Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Ann Intern Med**. 2020;172(9):577-582. Published 2020 Mar 10. doi:10.7326/M20-0504

LEVIN AT, HANAGE WP, OWUSU-BOAITEY N, COCHRAN KB, WALSH SP, MEYEROWITZ-KATZ G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. **Eur J Epidemiol**. 2020;35(12):1123-1138. Published Dec 8, 2020. doi:10.1007/s10654-020-00698-1

LI G, FAN Y, LAI Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**. 2020;92(4):424-432. Published 2020 Jan 25. doi:10.1002/jmv.25685

LI J, LI JJ, XIE X, CAI X, HUANG J, TIAN X, ZHU H. Game consumption and the 2019 novel coronavirus [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;20(3):e27]. **Lancet Infect Dis**. 2020;20(3):275-276. Published 2020 Feb 07. doi:10.1016/S1473-3099(20)30063-3

LI YC, BAI WZ, HASHIKAWA T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **J Med Virol.** 2020;92(6):552-555. Published 2020 Feb 27. doi:10.1002/jmv.25728

LIU X, WANG J, XU X, LIAO G, CHEN Y, HU CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. **Emerg Microbes Infect.** 2020;9(1):1269-1274. Published 09 Jun, 2020. doi:10.1080/22221751.2020.1773324

LONG QX, LIU BZ, DENG HJ, WU GC, DENG K, CHEN YK, LIAO P, QIU JF, LIN Y, CAI XF, WANG DQ, HU Y, REN JH, TANG N, XU YY, YU LH, MO Z, GONG F, ZHANG XL, TIAN WG, HU L, ZHANG XX, XIANG JL, DU HX, LIU HW, LANG CH, LUO XH, WU SB, CUI XP, ZHOU Z, ZHU MM, WANG J, XUE CJ, LI XF, WANG L, LI ZJ, WANG K, NIU CC, YANG QJ, TANG XJ, ZHANG Y, LIU XM, LI JJ, ZHANG DC, ZHANG F, LIU P, YUAN J, LI Q, HU JL, CHEN J, HUANG AL. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nat Med** 2020; 26: 845–48. Published 2020 Apr 29. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1

MAINE GN, LAO KM, KRISHNAN SM, AFOLAYAN-OLOYE O, FATEMI S, KUMAR S, VANHORN L, HURAND A, SYKES E, SUN Q. Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. **J Clin Virol.** 2020 Dec;133:104663. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104663. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33161369; PMCID: PMC7590643.

MAO L, JIN H, WANG M, HU Y, CHEN S, HE Q, CHANG J, HONG C, ZHOU Y, WANG D, MIAO X, LI Y, HU B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.** Published Jun 1, 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.

MCGONAGLE D, SHARIF K, O'REGAN A, BRIDGEWOOD C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. **Autoimmun Rev.** 2020;19(6):102537. Published 2020 Apr 3. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537

MEDEIROS T, CARVALHO, FR, FAUSTINO R, GUIMARÃES GMC, ALVES LS, OLIVEIRA AC, AZEREDO EL, ALMEIDA JR, PITO LMO, SILVA AA. Timeline analysis of IgA and IgG levels in Covid-19 hospitalized patients according to the clinical outcome. **J**

Bras Patol Med Lab. 2021; 57: 1-8. Published Mar 20, 2021.
<http://www.dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20210021>

MENESES AS, COVID-19 Natural History and Its Therapeutic Relationships. **Scielo Preprints 2020, Health Sciences.** Published 2020 Sep 06. doi:
<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.733>

MEYER B, DROSTEN C, MÜLLER MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. **Virus Res.**2014;194:175-183. Published 2014 Mar 23. doi:10.1016/j.virusres.2014.03.018

MOURA EC, DA SILVA EM, SANCHEZ MN, CAVALCANTE FV, OLIVEIRA LG, OLIVEIRA A, FRIO GS, SANTOS LMP. Timely availability of public data for health management: COVID-19 wave's analysis. **Health Sciences – Scielo Pre Prints.** Posted May 14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2316>

MUKHERJEE, S., PAHAN, K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol* 16, 38–47 (2021). Published Jan 06, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09974-z>

ONG DSY, DE MAN SJ, LINDEBOOM FA, KOELEMEN JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. **Clin Microbiol Infect.** 2020 Aug;26(8):1094.e7-1094.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.028. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502646; PMCID: PMC7265854.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Doença por coronavírus [COVID-19] Orientação técnica: Prevenção e controle de infecções. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control> . Acessado em 20 de fevereiro de 2020

OWD (OUR WORLD IN DATA) - **Coronavirus (COVID-19) Vaccinations.** Updated Mar, 4, 2021. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Acesso em 25 de março, 2021.

PAHO (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION). Geo-Hub COVID-19 – Information System for the Region of the Americas. Disponível em: <https://paho-covid19-response->

who.hub.arcgis.com/app/paho-americas-regional-covid-19-dashboard. Acesso em: 28 de abril, 2021.

PEELING RW, WEDDERBURN CJ, GARCIA PJ, BOERAS D, FONGWEN N, NKENGASONG J, SALL A, TANURI A, HEYMANN DL. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. **The Lancet Infectious Diseases**. Published 2020 Jul 17. doi:10.1016/s1473-3099(20)30517-x

PEELING RW, WEDDERBURN CJ, GARCIA PJ, BOERAS D, FONGWEN N, NKENGASONG J, SALL A, TANURI A, HEYMANN DL. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. **Lancet Infect Dis**. 2020;20(9):e245-e249. Published Jul 17, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30517-X

POLAND GA. Another coronavirus, another epidemic, another warning. **Vaccine**. 2020 Feb 28;38(10):v-vi. Published 2020 Feb 28. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.039.

PROMPETCHARA E, KETLOY C, PALAGA T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pac J Allergy Immunol**. 2020;38(1):1-9. Published 2020 Mar 01. doi:10.12932/AP-200220-0772

QIN C, ZHOU L, HU Z, ZHANG S, YANG S, TAO Y, XIE C, MA K, SHANG K, WANG W, TIAN DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. 2020;71(15):762-768. Published 2020 Jul 28. doi:10.1093/cid/ciaa248

QIU Y, ZHAO YB, WANG Q, LI JY, ZHOU ZJ, LIAO CH, GE XY. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. **Microbes Infect**. 2020;22(4-5):221-225. Published 2020 Mar 19. doi:10.1016/j.micinf.2020.03.003

REIS AAS, SANTOS RS. The gold standard on the molecular diagnosis for COVID19: What do we know about the sovereignty of this method? **Brazilian Journal Health Review**. Published 2020 Jun 07. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-157>

RUIZ-DIAZ PRR, PEÑA RED, GARCÍA LFA. Epidemiology of Covid-19 cases diagnosed in Paraguay (2020). **Brazilian Journal of Development**; Published Aug 24, 2020. DOI:10.34117/bjdv6n8-526

SALEHI S, ABEDI A, BALAKRISHNAN S, GHOLAMREZANEZHAD A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. **AJR Am J Roentgenol.** 2020;215(1):87-93. Published 2020 Mar 14. doi:10.2214/AJR.20.23034

SCOHY, A., ANANTHARAJAH, A., BODÉUS, M., KABAMBA-MUKADI, B., VERROKEN, A., & RODRIGUEZ-VILLALOBOS, H. (2020). Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, 129, 104455. Published May 21, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>

SHEREEN MA, KHAN S, KAZMI A, BASHIR N, SIDDIQUE R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **J Adv Res.** Published 2020 Jul 01. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005

SHI H, HAN X, JIANG N, CAO Y, ALWALID O, GU J, FAN Y, ZHENG C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet Infect Dis.** 2020;20(4):425-434. Published 2020 Feb 24. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4

SINGHAL T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian J Pediatr.** 2020 Apr;87(4):281-286. Published 2020 Mar 13. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

SIORDIA JA JR. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. **J Clin Virol.** 2020;127:104357. Published 2020 Apr 10. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357

SU QD, YI Y, ZOU YN, JIA ZY, QIU F, WANG F, YIN WJ, ZHOU WT, ZHANG S, YU PC, BI SL, SHEN LP, WU GZ. The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650. **Vaccine.** 2020;38(32):5071-5075. Published 2020 Apr 30. doi:10.1016/j.vaccine.2020.04.070

SVS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE) BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL -Semana Epidemiológica 8. Disponível em <https://coronavirus.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 25 de Abril, 2021.

TAN W, LU Y, ZHANG J, WANG J. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. **medRxiv** 2020; Published 2020 March 26. doi:10.1101/2020.03.24.20042382

TAY MZ, POH CM, RÉNIA L, MACARY PA, NG LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol** 20, 363–374 (2020). Published 2020 Apr 28. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

THE NEW YORK TIMES – Coronavirus Vaccine Tracker –Updated March 25, 2021. Disponível em: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> ; Acesso em: 25 de março, 2021.

TO KK, TSANG OT, LEUNG WS, TAM AR, WU TC, LUNG DC, YIP CC, CAI JP, CHAN JM, CHIK TS, LAU DP, CHOI CY, CHEN LL, CHAN WM, CHAN KH, IP JD, NG AC, POON RW, LUO CT, CHENG VC, CHAN JF, HUNG IF, CHEN Z, CHEN H, YUEN KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **Lancet Infect Dis.** 2020;20(5):565-574. Published 2020 Mar 23. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

TUFAN A, AVANOĞLU GÜLER A, MATUCCI-CERINIC M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. **Turk J Med Sci.** 2020;50(SI-1):620-632. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-168

VAIRA LA, SALZANO G, DEIANA G, DE RIU G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. **Laryngoscope.** 2020;130(7):1787. Published Apr 01, 2020. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>

VAIRA, LA., SALZANO, G., FOIS, AG., PIOMBINO, P., & DE RIU, G. (2020). Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. **International forum of allergy & rhinology**, 10(9), 1103–1104. Published Apr 27, 2020. <https://doi.org/10.1002/alr.22593>

VAN ELSLANDE J, HOUBEN E, DEYPERE M, BRACKENIER A, DESMET S, ANDRÉ E, VAN RANST M, LAGROU K, VERMEERSCH P. Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID-19 patients. **Clin Microbiol Infect.** 2020 Aug;26(8):1082-1087. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.023. Epub 2020 May 28. PMID: 32473953; PMCID: PMC7255746.

VARGAS-GANDICA J, WINTER D, SCHNIPPE R, RODRIGUEZ-MORALES AG, MONDRAGON J, ESCALERA-ANTEZANA JP, TRELLES-THORNE MDP, BONILLA-ALDANA DK, RODRIGUEZ-MORALES AJ, PANIZ-MONDOLFI A. Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries. **J Neurovirol.** 2020

Oct;26(5):785-789. doi: 10.1007/s13365-020-00875-8. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32666422; PMCID: PMC7359421.

VELAVAN TP, MEYER CG. The COVID-19 epidemic. **Trop Med Int Health.** 2020;25(3):278-280. Published 2020 Feb 12. doi:10.1111/tmi.13383

WANG W, LIU X, WU S, CHEN S, LI Y, NONG L, LIE P, HUANG L, CHENG L, LIN Y, HE J. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. **J Infect Dis.** 2020;222(9):1444-1451. Published 2020 Jun 30. doi:10.1093/infdis/jiaa387

WANG W, XU Y, GAO R, LU R, HAN K, WU G, TAN W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA.** 2020;323(18):1843-1844. Published 2020 Mar 11. doi:10.1001/jama.2020.3786

WANG Z, YANG B, LI Q, WEN L, ZHANG R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **Clin Infect Dis.** 2020 Jul 28;71(15):769-777. doi: 10.1093/cid/ciaa272. PMID: 32176772; PMCID: PMC7184452.

WAX RS, CHRISTIAN MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. **Can J Anaesth.** 2020;67(5):568-576. Published 2020 Feb 12. doi:10.1007/s12630-020-01591-x

WHO - Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim Guid. Geneva, Switzerland: **World Health Organization site**, 2020. Acesso em: 25 de março, 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - Coronavirus (Covid-19) Dashboard; Disponível em: <https://covid19.who.int/> Acesso em: 25 de abril, 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - Coronavirus (Covid-19) Weekly Epidemiological Update; Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021> Acesso em: 25 de abril, 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - Coronavirus Disease (COVID-19); Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>. Acesso em: 25 de março, 2021.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - Coronavirus Disease: VACCINES (Covid-19); Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> . Acesso em fevereiro, 2021.

WHO, (WORLD HEALTH ORGANIZATION – COVID 19 Clinical Management: living guidance. Published 2021 Jan 25. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

WIERSINGA WJ, RHODES A, CHENG AC, PEACOCK SJ, PRESCOTT HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**. 2020;324(8):782-793. Published 2020 Jul 10. doi:10.1001/jama.2020.12839

WU C, LIU Y, YANG Y, ZHANG P, ZHONG W, WANG Y, WANG Q, XU Y, LI M, LI X, ZHENG M, CHEN L, LI H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharm Sin B**. 2020;10(5):766-788. Published 2020 Feb 27. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008

WU Z, MCGOOGAN JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**. 2020;323(13):1239-1242. Published 2020 Feb 24. doi:10.1001/jama.2020.2648

XIE, J., DING, C., LI, J., WANG, Y., GUO, H., LU, Z., WANG, J., ZHENG, C., JIN, T., GAO, Y., & HE, H. (2020). Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. **Journal of medical virology**, 92(10), 2004–2010. Published Apr 24, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25930>

YOUNG BE, ONG SWX, KALIMUDDIN S, LOW JG, TAN SY, LOH J, NG OT, MARIMUTHU K, ANG LW, MAK TM, LAU SK, ANDERSON DE, CHAN KS, TAN TY, NG TY, CUI L, SAID Z, KURUPATHAM L, CHEN MI, CHAN M, VASOO S, WANG LF, TAN BH, LIN RTP, LEE VJM, LEO YS, LYE DC. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore [published correction appears in **JAMA**. 2020 Apr 21;323(15):1510]. **JAMA**. 2020;323(15):1488-1494. Published 2020 Mar 3. doi:10.1001/jama.2020.3204

ZHANG W, DU RH, LI B, ZHENG XS, YANG XL, HU B, WANG YY, XIAO GF, YAN B, SHI ZL, ZHOU P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients:

implication of multiple shedding routes. **Emerg Microbes Infect.** 2020;9(1):386-389. Published 2020 Feb 17. doi:10.1080/22221751.2020.1729071

ZHAO J, YUAN Q, WANG H, LIU W, LIAO X, SU Y, WANG X, YUAN J, LI T, LI J, QIAN S, HONG C, WANG F, LIU Y, WANG Z, HE Q, LI Z, HE B, ZHANG T, FU Y, GE S, LIU L, ZHANG J, XIA N, ZHANG Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. **Clin Infect Dis.** 2020;71(16):2027-2034. Published 2020 May 28. doi:10.1093/cid/ciaa344

ZOU L, RUAN F, HUANG M, LIANG L, HUANG H, HONG Z, YU J, KANG M, SONG Y, XIA J, GUO Q, SONG T, HE J, YEN HL, PEIRIS M, WU J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **N Engl J Med.** 2020;382(12):1177-1179. Published 2020 Feb 19. doi:10.1056/NEJMc2001737

9. ANEXOS

ANEXO I. Declaração de Aprovação do CEP|UNIGRANRIO



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Duque de Caxias, 12 de maio de 2021

De: Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO (CEP|UNIGRANRIO)
Para: Prof. Sergian Vianna Cardozo (Responsável pela Pesquisa)

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO, após avaliação ética do Protocolo de Pesquisa registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 32362220.1.0000.5283, referente à pesquisa intitulada “COVID-19: ACURÁCIA DE TESTES IMUNODIAGNÓSTICOS REGISTRADOS PELA ANVISA”, concluiu pela sua APROVAÇÃO após análises e avaliações dos documentos inseridos na Plataforma Brasil. Os documentos apresentaram coerência de acordo com as diretrizes legais e normativas do Sistema CEP/CONEP, destacando-se a Resolução CNS nº 466/2012, a Norma Operacional CNS nº 001/2013, a Resolução CNS nº 510/2016 e outros documentos regulatórios referentes ao controle social das pesquisas envolvendo seres humanos.

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO reitera a orientação da CONEP de que o CEP deverá ser informado sobre quaisquer incidentes ocorridos no decorrer da pesquisa e que, ao término da mesma, conforme cronograma apresentado no projeto de pesquisa, seja encaminhado ao Comitê resumo descritivo sobre os resultados obtidos, a fim ser expedido o certificado de conclusão da pesquisa.



Prof. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador do CEP|UNIGRANRIO





Suellen Christine Silveira dos Santos
Secretária do CEP-UNIGRANRIO



(21) 3219-4040
Rua Professor José de Souza Herdy, 1.160 – Bloco C
Jardim Vinte e Cinco de Agosto, Duque de Caxias – RJ.

ANEXO II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



**UNIVERSIDADE
UNIGRANRIO**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Título do Estudo: COVID-19: DETERMINAÇÃO DA ACURÁCIA DE TESTES IMUNODIAGNÓSTICOS REGISTRADOS PELA ANVISA

Pesquisadores Responsáveis: Sergian Cardozo; Claudia Pereira, Carina Boghossian, Giovanni Salvatore e Pedro Cabello.

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

Informo que este TCLE possui duas vias, ambas devem ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s).

Objetivo do Estudo Validar o desempenho (acurácia) dos testes imunodiagnósticos, desenvolvidos para determinação de anticorpos (IgM e/ou IgG anti-COVID-19) ou de antígenos específicos para SARS-CoV-2, registrados pela ANVISA.

Duração do Estudo
A duração total do estudo é de 12 meses (06/2020 – 05/2021).

Descrição do Estudo
Este estudo será realizado no **Hospital Municipal de Guapimirim/PMG**
O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque seus sinais e sintomas são condizentes com suspeita clínica de Coronavírus (COVID-19).

Procedimento do Estudo
Após entender e concordar em participar, será realizada a coleta de sangue (10 - 15 mL) através de venopuntura (punção venosa) após higienização local de acordo com as normas de coleta sanguínea determinadas pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010). Seu contato telefônico será solicitado para a equipe de pesquisa acompanhar a evolução do quadro clínico. Os resultados dos testes serão utilizados exclusivamente para a pesquisa científica e a devolutiva dos resultados, para a direção do Hospital Municipal de Guapimirim será realizada ao final das análises, na forma de relatório, sem compromisso de serem utilizados para estabelecer o seu tratamento.

Assistência imediata e integral ao participante da pesquisa
Todo participante desta pesquisa terá assistência imediata (aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie, em situações em que este dela necessite) e integral (aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa).

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto
Os riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local de coleta. Raramente desmaio ou infecções no local da punção podem ocorrer. Serão tomados os cuidados cabíveis para minimizar estes riscos (vide o tópico "Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa"). Ressalta-se que a coleta de sangue será realizada por profissional devidamente capacitado para esta função e que serão adotadas medidas para reversão, minimização ou neutralização dos riscos mencionados, por meio da disponibilidade imediata e gratuita de atendimento médico e de medicamentos devidamente prescritos pelo mesmo.
Você pode experimentar efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados.

Benefícios para o participante
Não há benefício direto para o participante desse estudo. Trata-se de estudo experimental em laboratório que busca avaliar o desempenho de 06 testes imunodiagnósticos para COVID-19, registrados pela ANVISA. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar na determinação de testes mais precisos para o imunodiagnóstico de COVID-19.

1/3

Rubrica do Participante da Pesquisa ou
Representante Legal

Rubrica do Pesquisador Responsável
ou Membro da Equipe



Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidos a você por escrito. Se você decidir continuar nesse estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Fica aqui explícito a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

De acordo com item 3 da Carta Circular nº 039 de 2011, do Conselho Nacional de Saúde, "os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva do participante de pesquisa, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre médico e paciente, para realização do seu tratamento e cuidado médico."

Neste sentido, solicitamos por meio deste, ter acesso a todas as informações clínicas, laboratoriais e sociodemográficas contidas em seu prontuário, à serem analisadas em caráter estritamente científico, exclusivamente pela equipe da pesquisa, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Com Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Você terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são os Profs. Drs. Sergian Vianna Cardozo; Claudia Maria Pereira, Carina Boghossian e Pedro Cabello que poderão ser encontrados na Universidade do Grande Rio (Unigranrio) e nos respectivos telefones: 21 2672-7733 ou 21 98737-3532.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (CEP/UNIGRANRIO) revisa protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Terá também papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e requerer a sua apuração. Você poderá entrar em contato, para qualquer esclarecimento sobre a pesquisa, com o CEP/UNIGRANRIO, localizado no endereço Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 - Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa (PROPEP) - Bloco C - 2 andar - Bairro Jardim Vinte e Cinco de Agosto. Duque de Caxias, RJ. CEP 25071-202. Telefone: 2672-7286. Horário de Funcionamento: 8h as 18h. Dias de atendimento: segunda-feira a sexta-feira.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, atuando conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa - CEPs - organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam. Você também poderá entrar em contato, para qualquer esclarecimento sobre a pesquisa, com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) localizada no endereço: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar - Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF. Telefones: (61) 3315-3821 / 3315-2150 E-mail: conep.cep@saude.gov.br. Horário de

2/3

Rubrica do Participante da Pesquisa ou
Representante Legal

Rubrica do Pesquisador Responsável
ou Membro da Equipe



Funcionamento: 9h as 18h.

Declaração de Consentimento

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a coleta de sangue e a utilização dos meus registros médicos (prontuários) pelo pesquisador, em prol desta pesquisa.

Participante de Pesquisa

Data

Representante Legal do Participante da Pesquisa

Data

Membro da equipe obtendo o Consentimento

Data

Pesquisador responsável

Data