



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS**  
**FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO**  
**AMAZONAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADA A**  
**HEMATOLOGIA**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS DOADORES DE**  
**SANGUE INFECTADOS PELO SARS-COV-2 DO HEMOCENTRO DO AMAZONAS**

**TIANE SENA DE CASTRO**

**MANAUS**

**2023**

**TIANE SENA DE CASTRO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS DOADORES DE SANGUE INFECTADOS PELO SARS-COV-2 DO HEMOCENTRO DO AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, como requisito parcial para obtenção grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*

Orientador (a): **Prof<sup>ª</sup> Dra. Myuki Alfaia Esashika Crispim**

**MANAUS**

**2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
**Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.**

C355cc Castro, Tiane Sena de  
Características clínicas e epidemiológicas dos doadores de sangue infectados pelo SARS-CoV-2 do hemocentro do Amazonas / Tiane Sena de Castro. Manaus : [s.n], 2023.  
92 f.: color.; 29 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.  
Inclui bibliografia  
Orientador: Myuki Alfaia Esashika Crispim

1. SARS-CoV-2. 2. prevalência. 3. manifestações clínicas. 4. covid-19. 5. Hemocentro do Amazonas. I. Myuki Alfaia Esashika Crispim (Orient.). II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Características clínicas e epidemiológicas dos doadores de sangue infectados pelo SARS-CoV-2 do hemocentro do Amazonas



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À HEMATOLOGIA – UEA/HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 003/2023

Ao décimo oitavo dia do mês de julho do ano de 2023, às 14h00min, realizou-se na Sala 10 Bloco E, 1º andar da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas- HEMOAM, sito Av. Constantino Nery, 4397- Chapada, a Defesa de Dissertação da discente, **Tiane Sena de Castro** sob o título: “**Características clínicas e epidemiológicas dos doadores de sangue infectados pelo SARS-CoV-2 do hemocentro do Amazonas**”, tendo como orientador a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Myuki Alfaia Esashika Crispim**, segundo encaminhamento da Profa. Dra. Andréa Monteiro Tarragô, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído a discente o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

Membros	Parecer	Assinatura
Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Myuki Alfaia Esashika Crispim – Presidente (UEA)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: <i>Myuki A. E. Crispim</i> CPF: <u>180.464.522-20</u>
Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Marcia da Costa Castilho – Membro (FMT)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: <i>Marcia de Costa Castilho</i> CPF: <u>243.061.002-78</u>
Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Adriana Malheiro Alle Marie – Membro (UEA)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: <i>Adriana Malheiro Alle Marie</i> CPF: <u>04077068-05</u>

O parecer final da Defesa de Dissertação foi:

Aprovado  Não Aprovado

*Myuki A. E. Crispim*  
Presidente da Banca Examinadora

Coordenação PPGH-UEA/HEMOAM

• Endereço: Avenida Constantino Nery, 4397 – Chapada  
• Manaus-AM – CEP 69050-001 / • Fone: (92) 3655-0123  
• E-mail: [mestrado@hemoam.am.gov.br](mailto:mestrado@hemoam.am.gov.br)  
• Site: <http://www.pos.uea.edu.br/hematologia>  
• [www.instagram.com/ppgh\\_uea](https://www.instagram.com/ppgh_uea)



## **DEDICATÓRIA**

Dedico este estudo:

A Deus, que me deu a vida e a oportunidade de vivenciar essa experiência acadêmica.

A minha família, que me encorajou e apoiou durante esses dois anos.

A Prof.<sup>a</sup> Dra. Myuki Crispim que me ajudou e apoiou durante esses dois anos de estudo.

## AGRADECIMENTOS

A minha maior gratidão vai para o meu criador e pai, Deus, que me sustentou de forma incrível durante essa jornada acadêmica e não me deixou desistir em meio a tantas dificuldades e desafios.

Aos meus familiares, que são meus pilares, em especial aos meus avós “Débora de Oliveira Castro e Israel Teixeira Castro” que me incentivaram e acreditaram no meu potencial.

A minha orientadora, Myuki Alfaia Esashika Crispim, que foi mais que uma orientadora, mas uma conselheira, que aceitou o desafio de me orientar e não largou a minha mão durante essa caminhada de mais de dois anos, mesmo em meio aos nossos altos e baixos, demonstrando uma grande paciência e resiliência.

As professoras e doutoras Lucivana Mourão e Andreia Tarragô que me orientaram e me ajudaram a passar pelo processo seletivo do mestrado, minha imensa gratidão.

A minha colega de faculdade Ana Carolina Shuan que me ajudou com dicas e conselhos para entrar no mestrado, ela foi uma grande ajudadora.

Aos colegas que fiz durante a caminhada dentro do mestrado, que me ajudaram de alguma forma, Denis Carvalho, Alexander Leonardo Silva Jr, Lilyane de Amorim Xabregas.

A Dra. Ester Sabino que permitiu utilizar dados da sua pesquisa para que eu pudesse desenvolver a minha, não agradeço apenas a ela, mas a equipe de disponibilizou as informações necessárias para o estudo.

A Renata Evangelista e Wivian da Conceição C. Silva que contribuíram me ajudando na análise de dados, que foi um ponto imprescindível.

A Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPEAM) que financiaram a minha bolsa de estudos durante quase todo mestrado, minha imensa gratidão.

## **DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS**

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) por financiar diretamente essa pesquisa.

**EPIGRAFE**

Tudo o que fizerem, façam de todo o coração, como para o Senhor, e não para os homens.  
Colossenses 3:23



## RESUMO

**Introdução:** A covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, responsável por causar a maior pandemia do século. A doença apresenta quadros clínicos de infecção de diferentes níveis: assintomático, leve, moderado, grave e crítico, podendo evoluir para óbito. Um dos estados brasileiros mais atingidos foi o Amazonas, com mais de 14 mil mortes até maio de 2021, destacando-se pelo colapso sanitário nos serviços de saúde e com o surgimento de uma nova variante denominada Gama (P.1). **Objetivo:** Descrever as manifestações clínicas, o perfil epidemiológico e o esquema vacinal dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas que tiveram covid-19. **Metodologia:** Trata-se de um estudo estudo transversal, no qual foram incluídos doadores de sangue, previamente confirmados positivos para anti-SARS-CoV-2 IgG, no período de janeiro 2020 a dezembro de 2021. **Resultados:** Dos 247 doadores de sangue, os principais resultados evidenciaram a prevalência do sexo masculino (77,73%), na faixa etária entre 31 e 50 anos de idade (58,30%), tipagem sanguínea e fator Rh O+ (54,25%), que residiam com duas a três pessoas (50,20%); a maior parte (21,86%) na zona norte de Manaus, com renda mensal de até dois salários-mínimos (63,56%). As manifestações clínicas prevalentes da covid-19 nos doadores de sangue foram: perda de paladar (52,23%), febre (47,77%) e dor de cabeça (46,15%). A duração de dias dos sintomas clínicos dos doadores de sangue foram de até dez dias em 116 (46,96%); e somente três relataram ter sintomas acima de 50 dias. Apenas 51 (20,64%) doadores de sangue receberam vacinas contra a covid-19, com prevalência (86,27%) da vacina CoronaVac. **Conclusão:** Evidenciou-se que os sintomas clínicos da covid-19 em doadores de sangue foram na forma leve a moderada.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; prevalência; manifestações clínicas; covid-19; Hemocentro do Amazonas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Covid-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, responsible for causing the biggest pandemic of the century. The disease presents clinical signs of infection at different levels: asymptomatic, mild, moderate, severe and critical, which can lead to death. One of the most affected Brazilian states was Amazonas, with more than 14 thousand deaths until May 2021, highlighted by the health collapse in health services and the emergence of a new variant called Gama (P.1). **Objective:** To describe the clinical manifestations, epidemiological profile and vaccination schedule of blood donors from Hemocentro do Amazonas who had Covid-19. **Methodology:** This is a cross-sectional study, in which blood donors were included, previously confirmed positive for anti-SARS-CoV-2 IgG, from January 2020 to December 2021. **Results:** Of the 247 blood donors, the main results showed the prevalence of males (77.73%), aged between 31 and 50 years old (58.30%), blood type and Rh O+ factor (54.25%), who lived with two to three people (50.20%); the majority (21,86%) in the north of Manaus, with a monthly income of up to two minimum wages (63.56%). The prevalent clinical manifestations of Covid-19 in blood donors were: loss of taste (52.23%), fever (47.77%) and headache (46.15%). The duration of days of clinical symptoms in blood donors was up to ten days in 116 (46.96%); and only three reported having symptoms for more than 50 days. Only 51 (20.64%) blood donors received vaccines against Covid-19, with a prevalence (86.27%) of the CoronaVac vaccine. **Conclusion:** It was evident that the clinical symptoms of Covid-19 in blood donors were mild to moderate.

**Keywords:** SARS-CoV-2; prevalence; clinical manifestations; Covid-19; Amazonas Blood Center.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Linha do tempo do surgimento dos principais coronavírus.....	14
<b>Figura 2</b> - Incidência de casos confirmados de covid-19 por milhões de pessoas em 30 de novembro de 2020 .....	15
<b>Figura 3</b> - Incidência de mortes por covid-19 no mundo por pessoas em milhões, em 30 de novembro de 2020 .....	16
<b>Figura 4</b> - Incidência bruta de covid-19 em municípios brasileiros, 25 de fevereiro a 26 de setembro de 2020.....	17
<b>Figura 5</b> - Estrutura do SARS-CoV-2 .....	18
<b>Figura 6</b> - Representação do genoma do SARS-CoV-2 e das principais proteínas não estruturais .....	20
<b>Figura 7</b> – Sintomas e Complicações de múltiplos órgãos acometidos pela covid-19.....	27
<b>Figura 8:</b> Cronologia estimada ao longo do tempo de testes de diagnóstico para detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao início dos sintomas .....	35
<b>Figura 9</b> - Frequência do grupo sanguíneo e fator Rh dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021(n= 247) .....	43
<b>Figura 10</b> - Frequência do número indivíduos que residem no mesmo domicílio com os doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021 (n= 247) .....	45
<b>Figura 11</b> - Frequência da renda salarial dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas 2021, (n= 247) .....	46

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Distribuição das características sociodemográficas dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (n= 247).....	41
<b>Tabela 2</b> - Frequência da escolaridade e ocupação/trabalho dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (n= 247).....	43
<b>Tabela 3</b> - Prevalência das características clínicas (14 sintomas) dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (n= 247).....	46
<b>Tabela 4</b> - Frequência de dias da duração dos sintomas da covid-19 dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (N=247).....	47
<b>Tabela 5</b> - Frequência do esquema vacinal dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021 .....	48

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Descrição de 16 proteínas não estruturais do SARS-CoV-2 .....	20
<b>Quadro 2:</b> Classificação dos níveis de sintomas da covid-19 .....	26
<b>Quadro 3:</b> Principais vacinas contra covid-19, seus fabricantes e suas tecnologias .....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

- CD:** Domínio conector
- CDC:** Centro de controle e prevenção de doenças
- cDNA:** DNA complementar
- CH:** Hélice central
- CMIA:** Imunoensaio quimioluminescente
- CREST:** Ensaio de detecção uniforme vinculado ao editor
- CRISPR:** Conjunto de repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas
- CT:** Cauda citoplasmática
- CTD:** Domínios C-Terminal
- DETECTR:** Repórter de trans crispr direcionado a DNA endonuclease
- E:** Envelope
- ECA 2:** Enzima conversora de angiotensina tipo 2
- ELISA:** Ensaio de imuno absorção enzimática
- FELUDA:** Ensaio de detecção uniforme vinculado ao editor
- FP:** Peptídeo de fusão
- FPPR:** Região proximal de peptídeo de fusão
- FVS:** Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas
- HEMOAM:** Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
- HR1:** Repetição heptada 1
- HR2:** Repetição heptada 2
- ICTV:** Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
- kb:** Kilobase
- LFIA:** Imunoensaio de fluxo lateral
- M:** Membrana
- MERS-CoV:** Síndrome respiratória do Oriente Médio
- N:** Nucleocapsídeo
- NASBA:** Amplificação baseada em sequência de ácido nucleico
- Nm:** Nanômetros

- Nsp:** Proteína não estrutural
- NTD:** Domínio N-Terminal
- OMS:** Organização Mundial da Saúde
- PCR:** Reação em cadeia da polimerase
- RAT:** Teste rápido de antígeno
- RBD:** Domínio de ligação ao receptor
- RCA:** Amplificação do ciclo de rolamento
- RNA:** Ácido ribonucleico
- RPA:** Amplificação da recombinase polimerase
- RT-LAMP:** Amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa
- RT-PCR:** Reação em cadeia da transcriptase reversa-polimerase
- RT-Qpcr:** Reação quantitativa em cadeia de polimerase por transcriptase reversa
- SARS-CoV:** Síndrome respiratória aguda
- SARS-CoV-2:** Síndrome respiratória aguda grave 2
- SES:** Secretaria de Saúde do Estado
- SHERLOCK:** Desbloqueio enzimático específico de alta sensibilidade
- TM:** Segmento transmembrana

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>1 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
1.1 Aspectos Gerais do Novo Coronavírus .....	12
1.1.1 Uma Breve História.....	12
1.2 Epidemiologia global.....	14
1.2.1 Epidemiologia no Brasil .....	16
1.2.2 Epidemiologia no estado do Amazonas.....	17
1.3 Estrutura do SARS-CoV-2 .....	18
1.3.1 Organização Genômica do SARS-CoV-2 .....	19
1.4 Variantes do SARS-CoV-2.....	21
1.5 Transmissão .....	24
1.6 Fisiopatologia da covid-19 .....	25
1.7 Características clínicas da covid-19 .....	25
1.8 Infecção pelo SARS-CoV-2 em doadores de sangue .....	27
1.9 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 .....	29
1.9.1 Teste para a detecção do material viral .....	30
1.9.2 Testes para detecção de anticorpos séricos anti-SARS-CoV-2.....	33
1.10 Vacinas contra covid-19 .....	35
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
2.1 Geral .....	37
2.2 Específicos.....	37
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
3.1 Aspecto ético .....	37
3.2 Desenho de estudo.....	38



3.3 Local do estudo.....	38
3.4 População de estudo .....	38
3.5 Critérios de inclusão e exclusão dos doadores de sangue .....	38
3.6 Análise sorológica .....	39
3.7 Coleta de dados.....	39
3.8 Análise Estatística .....	40
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
4.1 Perfil sociodemográfico e grupo sanguíneo e fator Rh dos doadores de sangue .....	41
4.2 Perfil clínico dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas.....	46
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>8 ANEXO.....</b>	<b>73</b>
8.1 Parecer de submissão ao Comitê de Ética .....	73
8.2 Questionário para coleta das informações dos doadores de sangue .....	80

## INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma família de vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples que infectam animais e seres humanos causando distúrbios respiratórios, gastrointestinais, hepáticos e neurológicos com gravidade variável. (1) Com o decorrer dos anos esses vírus foram evoluindo e tornando-se mais transmissíveis e mais adaptáveis e sendo capazes, portanto, de causar epidemias. (2)

Devido a essa capacidade de adaptação e transmissibilidade, dos sete coronavírus já descritos cientificamente na literatura, três foram capazes de causar epidemias e até uma pandemia. (3) O primeiro descrito foi o coronavírus da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV), identificado pela primeira vez no mês de novembro de 2002, na cidade de Foshan, província de Guangdong, na China. (4) O segundo descrito foi o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que surgiu em 2012, na Arábia Saudita. (5)

E um novo coronavírus, denominado síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), com um grande potencial de transmissibilidade e virulência, está sendo o responsável por causar a maior pandemia do século XXI. Ele foi identificado pela primeira vez no mês de dezembro de 2019, na China, na província de Hubei, em pacientes que trabalhavam no mercado de frutos do mar em Wuhan. (6)

Os países mais afetados inicialmente pelo SARS-CoV-2, que tiveram as maiores taxas de mortalidade, incluem Estados Unidos, Índia, Brasil, França e Rússia, que somaram > 1,5 milhão de casos até 14 de novembro de 2020. (7)

No Brasil os casos se estenderam rapidamente por várias regiões como Nordeste, Centro-oeste e Sul. (8) Manaus, capital do Amazonas, foi considerada uma das cidades mais afetadas, cujo pico de infecções ocorreu em maio de 2020, o que trouxe um impacto devastador sobre essa capital e por consequência sobrecarregou hospitais e cemitérios. (9)

A doença do coronavírus (covid-19) causada pelo SARS-CoV-2 inclui desde sintomas leves até graves, entre os quais os principais são tosse seca, febre, mialgia, cefaleia; os sintomas podem evoluir rapidamente para um quadro grave de pneumonia. (10) Hoje sabemos que a doença pode se comportar de forma diferente em várias populações conforme o tipo de variante que causou a infecção e a quantidade de doses de vacina aplicadas em cada indivíduo. (11)

A carga da doença covid-19 entre os doadores de sangue não foi bem estudada apesar dos relatos de infecciosidade e de transmissão em todo o mundo, principalmente no Estado do Amazonas, um dos mais afetados por essa infecção. Devido a isso o presente estudo tem como

objetivo descrever as manifestações clínicas e o perfil sociodemográfico dos doadores de sangue da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) que tiveram covid-19 entre 2020 a 2021.

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Aspectos Gerais do Novo Coronavírus

#### 1.1.1 Uma Breve História

Em meados de 1960, na Escócia, uma técnica de laboratório do hospital Royal Infirmary, em Glasglow, identificou pela primeira vez por meio de um microscópio eletrônico um vírus em uma amostra nasal de um paciente. (12) Esse vírus apresentava partículas arredondadas semelhantes a uma coroa em sua membrana e foi inicialmente descrito como vírus da influenza e posteriormente denominado “coronavírus humano”. (13)

Anteriormente, dois outros vírus da família *Coronaviridae*, o HCoV-229E e o HCoV-OC43, tinham sido descritos e compõem os sete vírus que fazem parte dessa família. Os outros cinco vírus, HCoV-NL63, HCoV-HUK1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, foram identificados no século XXI. (14) Os vírus pertencem à subfamília taxonômica *Orthocoronavirinae*, da família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*. (15)

Os vírus da família *Coronaviridae* têm a capacidade de infectar quatro classes de vertebrados: mamíferos (coronavírus e torovírus), aves (coronavírus) peixes (bafinivírus) e os seres humanos (betacoronavírus). Com base nas características que esses vírus apresentam, foram divididos nos seguintes gêneros: *Alphacoronavirus*; *Betacoronavirus*; *Gammacoronavirus* (subfamília *Torovirinae*); *Torovirus* e *Bafinivirus*. (2,16)

A forma mais clássica de transmissão dos coronavírus é por via respiratória, os vírus presentes nas gotículas de aerossóis de uma pessoa infectada ficam suspensos no ar. Quando a pessoa fala, espirra ou tosse, é possível a transmissão para outras, o que leva na maioria das vezes a doenças leves como resfriado. (17)

Porém alguns vírus têm a capacidade de apresentar mutações em seu material genético e atravessar barreiras entre as espécies infectando tanto animais quanto seres humanos, o que pode causar doenças graves e levar à morte. (16) É o que ocorre pelos coronavírus SARS-CoV, MERS-CoV e pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, que surgiu em 2019. (16,18)

O vírus SARS-CoV surgiu em novembro de 2002, na província de Guangdong, China, a partir de populações de morcegos, passando para civetas até infectar seres humanos. Isso representou a primeira epidemia global causada por um vírus da família *Coronaviridae*, (19) durante a qual ocorreu transmissão entre familiares e pessoal de serviços de saúde. (20)

Em decorrência de grande mobilidade humana atual, as contaminações cresceram e atingiram vários países como Vietnã, Cingapura e Canadá, o que levou a inúmeros óbitos. (21) Graças à implementação de estratégias de controle como isolamento precoce de casos suspeitos, critérios minuciosos de vigilância de infecção no ambiente hospitalar, rastreamento rigoroso de contatos e quarentena, as contaminações foram controladas no ano de 2004. (22)

O vírus MERS-CoV surgiu em 2012, na Arábia Saudita, e representou o segundo coronavírus responsável por causar uma epidemia global. (5) Provavelmente esse vírus emergiu de morcegos transferindo-se para camelos e dromedários até infectar seres humanos. (23) Admite-se que o grande número de peregrinos religiosos reunidos na Arábia Saudita contribuiu drasticamente para o aumento da disseminação global descontrolada de infecções por MERS-CoV, que se disseminou não só para vários países do Oriente Médio, mas também para a Europa, Ásia e Norte da África. (24)

Mais de seis anos após a última epidemia global causada pelo coronavírus MERS-CoV, um novo coronavírus surgiu no final de 2019, também na China, assim como foi o SARS-CoV. (25) O genoma do novo vírus descrito apresentou identidade filogenética de 80% com o SARS-CoV; e 50% de similaridade com o MERS-CoV, porém apresentou uma capacidade muito maior de transmissão, de sofrer mutações genéticas e de gerar novas variantes. (25,26)

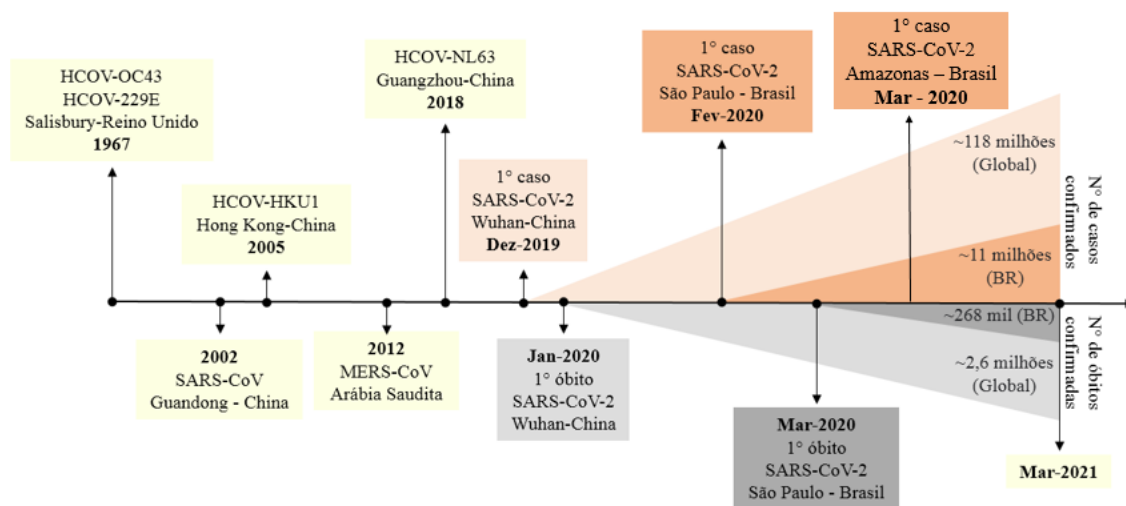
Em 31 de dezembro de 2019, a representação da Organização Mundial da Saúde (OMS) da China recebeu um alerta de um aumento repentino de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, quando ainda não tinha sido identificado o agente causador. (27) Em 7 de janeiro de 2020, a OMS informou a descoberta de um novo coronavírus; e em 11 de fevereiro o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou o novo coronavírus como SARS-CoV-2 devido a sua alta semelhança genética com o SARS-CoV descrito em 2002. (6)

A origem do SARS-CoV-2 é tema de investigação por vários pesquisadores de todo o mundo, com diferentes hipóteses sobre o surgimento do SARS-CoV-2. Dentre elas está a transmissão zoonótica, ou seja, o SARS-CoV-2 foi transmitido de um animal para o ser humano. Dentre os animais que podem ser transmissores do vírus, estão os pangolins *Manis javanica* (*pangolin malaio*) devido ao fato de serem hospedeiros de espécies de coronavírus e estes terem uma forte semelhança com o SARS-CoV-2 no domínio ligante do receptor (RBD). (28,29)

Outra hipótese é a de que morcegos vendidos em um mercado de frutos do mar, em Wuhan, província de Hubei, centro da China, possam ter sido a origem da transmissão, pois

vírus muito semelhantes ao SARS-CoV-2 foram detectados em amostras de cinco pacientes que tiveram pneumonia grave, que eram vendedores e entregadores do mercado de frutos do mar, o que sugere o mesmo cenário que ocorreu na epidemia global de 2002-03 do SARS-CoV, no mesmo ambiente. (30,31) A Figura 1 ilustra a linha do tempo dos principais coronavírus. O primeiro coronavírus foi descrito por volta da década de 1967 no Reino Unido. Após a descoberta do primeiro coronavírus, novas cepas incluindo as três variantes mais patogênicas: SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 também estão ilustradas, mostrando quando surgiu o primeiro caso confirmado de SARS-CoV-2, milhões de mortes já foram registradas no Brasil (em cinza escuro) e no mundo (cinza claro). (32)

**Figura 1** - Linha do tempo do surgimento dos principais coronavírus



Fonte: Adaptado de Kleber Augusto Tomé da Cruz et al, Arquivos do Mudi, 2021.

## 1.2 Epidemiologia global

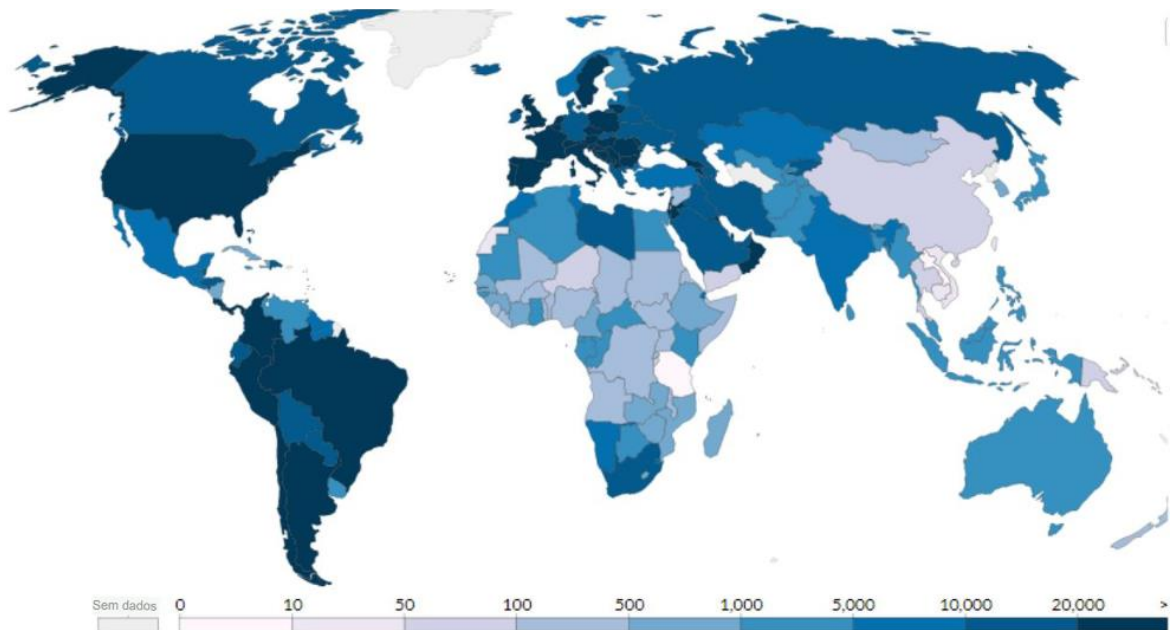
As infecções por SARS-CoV-2 trouxeram um cenário global no qual em menos de um ano cerca de 53,9 milhões de pessoas já tinham sido diagnosticadas com a doença covid-19; mais de 1,31 milhão de pessoas já tinham vindo a óbito; e 34,7 milhões tinham se recuperado da doença em todo o mundo. (33) Porém, por ter uma alta transmissibilidade, o SARS-CoV-2 continuava a infectar diversas pessoas em diferentes países, dos quais os mais afetados

inicialmente pela covid-19 foram Estados Unidos, Índia, Brasil, França e Rússia, que alcançaram > 1,5 milhão de casos até 14 de novembro de 2020. (7)

Nos Estados Unidos cerca de 51,7% do total de casos de covid-19 eram de mulheres; e 48,3%, de homens. Mas, apesar da taxa de casos ser maior no sexo feminino, em contraste cerca de 54% do total de mortes eram do sexo masculino, em homens com mais de 50 anos e com comorbidades, em comparação com 46% do sexo feminino. (34)

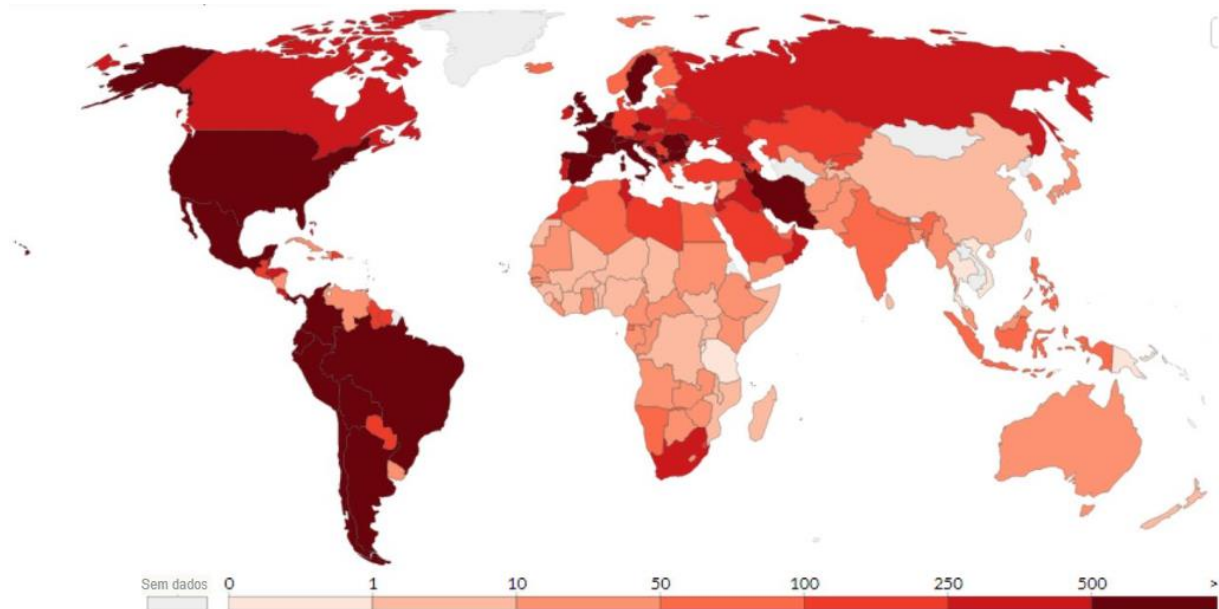
Na Índia os casos confirmados de covid-19 chegaram a 18.985, com 603 mortes de covid-19 em 31 estados e territórios da união em abril de 2020. (35) Na China, em 20 de abril, 83.817 casos foram registrados, com o total de 4.636 óbitos. (36) Na França os casos confirmados chegaram a 197.790; na Alemanha, 193.790; no Reino Unido, 309.456; na Itália, 239.706; na Espanha, 247.486; em Nova York, 389.085 totalizando 9.635.935 pelo mundo. A Figura 2 abaixo ilustra a disseminação mundial da covid-19 pelo mundo.

**Figura 2** - Incidência de casos confirmados de covid-19 por milhões de pessoas em 30 de novembro de 2020



Fonte: Adaptado de Dimitar Valev, medRxiv, 2020.

**Figura 3** - Incidência de mortes por covid-19 no mundo por pessoas em milhões, em 30 de novembro de 2020



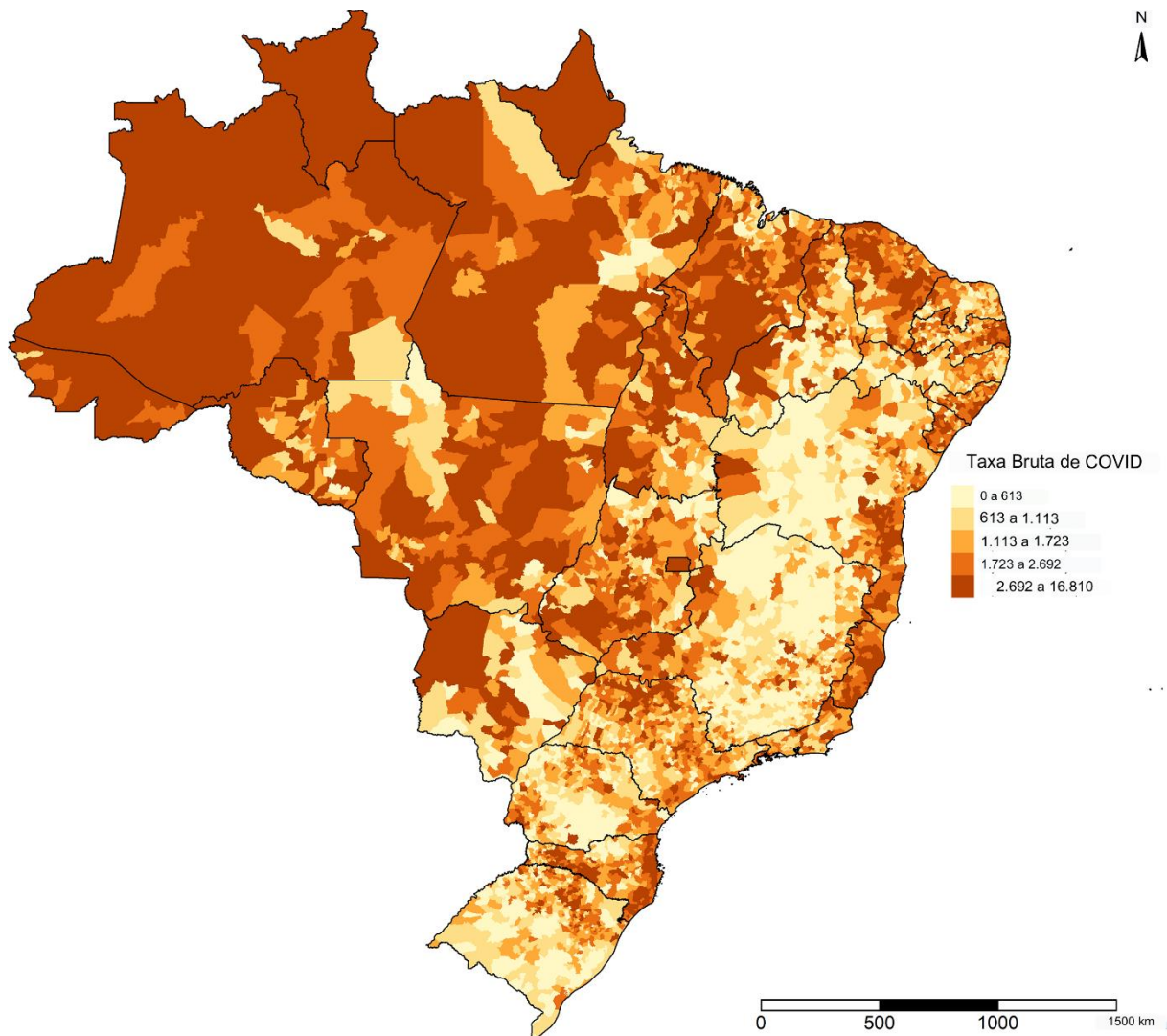
Fonte: Adaptado de Dimitar Valev, medRxiv, 2020.

### 1.2.1 Epidemiologia no Brasil

No Brasil, o Ministério da Saúde confirmou no dia 26 de fevereiro de 2020 o primeiro caso do novo coronavírus em São Paulo, em um homem de 61 anos com histórico de viagem para Itália, região da Lombardia. Os casos se espalharam rapidamente pelas regiões Nordeste, Centro-oeste e Sul até chegarem à Região Norte (Figura 4). (8) Em Recife os cem dias de epidemia de covid-19 resultaram em 52.213 casos e 4.235 óbitos 20 de junho. (37) Os estados com maiores taxas de transmissão foram São Paulo, Ceará, Rio de Janeiro, Pará e Bahia. No final de maio, estes estados registraram cerca de 880 mil casos, 47% do total de casos brasileiros. (38) São Paulo liderou em número de casos desde o início, com aproximadamente 173% a mais de casos do que o segundo estado do *ranking*, o Ceará. Isso porque São Paulo é o estado mais populoso do País, que concentra importante polo industrial e comercial, com aproximadamente 45 milhões de habitantes. (39)



**Figura 4** - Incidência bruta de covid-19 em municípios brasileiros, 25 de fevereiro a 26 de setembro de 2020



Fonte: Adaptado de Carlos Eduardo Raymundo et al, Plos One, 2021.

### 1.2.2 Epidemiologia no estado do Amazonas

No Estado do Amazonas, principalmente a sua capital, Manaus, foi inicialmente uma das cidades mais duramente afetadas pelo SARS-CoV-2 no país. (40) Segundo o boletim epidemiológico da Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS), até 6 de maio de 2022, já tinham sido notificados 1.661.910 casos de covid-19 e 14.172 óbitos. (41) O primeiro caso registrado da doença no Amazonas foi em 13 de março de 2020 em uma mulher de 39 anos que regressou de uma viagem a Londres (Inglaterra). (42)

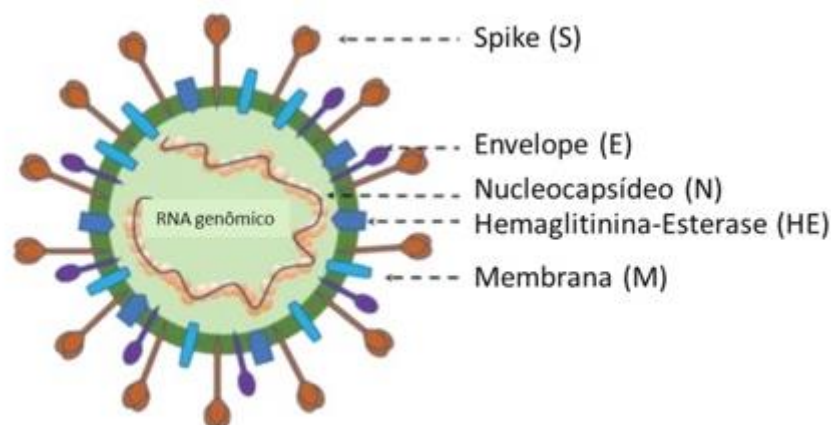
A partir de então houve avanço no número de casos até a instalação de uma epidemia explosiva, com seu pico no início do mês de maio de 2020 quando o índice de mortalidade chegou a 4,5 vezes maior. Logo após esse cenário de infecções crescentes, ocorreu uma queda no número de casos nos meses de maio a outubro, com relaxamento das intervenções não farmacêuticas. (9) Após esse período ocorreu um segundo pico de infecções e mortes pelo SARS-CoV-2 em janeiro de 2021 com o surgimento de uma nova variante do vírus, a P.1. (42)

Em 1.º de outubro de 2020 Manaus registrou 2.642 casos confirmados de covid-19 e 3.789 mortes por síndrome respiratória aguda grave. (42) Estima-se que nessa época mais de 70% da população de Manaus tenha sido infectada pelo SARS-CoV-2, apenas sete meses depois do primeiro caso confirmado. (9,43)

### 1.3 Estrutura do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é membro da linhagem B do gênero *Betacoronavirus* ( $\beta$ -CoV), família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae*, ordem *Nidovirales*. (44) Os membros da família *Coronaviridae* têm uma morfologia esférica com um tamanho aproximado de 125 nanômetros (nm) de diâmetro. (27) Estruturalmente o SARS-CoV-2 contém duas glicoproteínas em seu envelope (glicoproteína Spike e Hemaglutinina esteratase), quatro proteínas estruturais denominadas de proteína transmembranar (M), proteína do nucleocapsídeo (N), proteína do envelope (E) e a proteína Spike (S) (45) A estrutura do SARS-CoV-2 é ilustrada na Figura 5.

**Figura 5** - Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: Jin Y, et al. 2020; adaptado.

A proteína M é a mais abundante, com as quais se associa, principalmente com a proteína N. Essa associação facilita a montagem molecular das partículas virais. Além disso, ela está fortemente ligada ao processo de patogênese, a proteína E são pequenas proteínas integradas na membrana com funções importantes na montagem, na ligação e na patogênese do vírus. (46)

A proteína N tem função de proteger o genoma viral durante a sua transferência entre células e hospedeiros, é considerada complexa quanto à organização estrutural do nucleocapsídeo, pois é dividida em domínio de ligação ao RNA, domínio N-terminal e domínio C-terminal. Esses três domínios orquestram a ligação do RNA. Outras funções da proteína N incluem empacotar o RNA na conformação esférica em um cordão, facilitar a montagem do virião e elevar a eficiência da transcrição viral. Por ser uma proteína de natureza imunogênica alta, ela é utilizada como alvo para desenvolvimento de testes e vacinas assim como a proteína S. (46)

Uma das proteínas estruturais mais importantes presente no SARS-CoV-2 é a proteína S, pois é responsável pela ligação do vírus à célula hospedeira. É uma proteína de membrana do tipo I com o formato trímero. Essa glicoproteína se ancora à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) da célula hospedeira, o que permite que o SARS-CoV-2 introduza o seu material genético e comece a infecção da célula. (47)

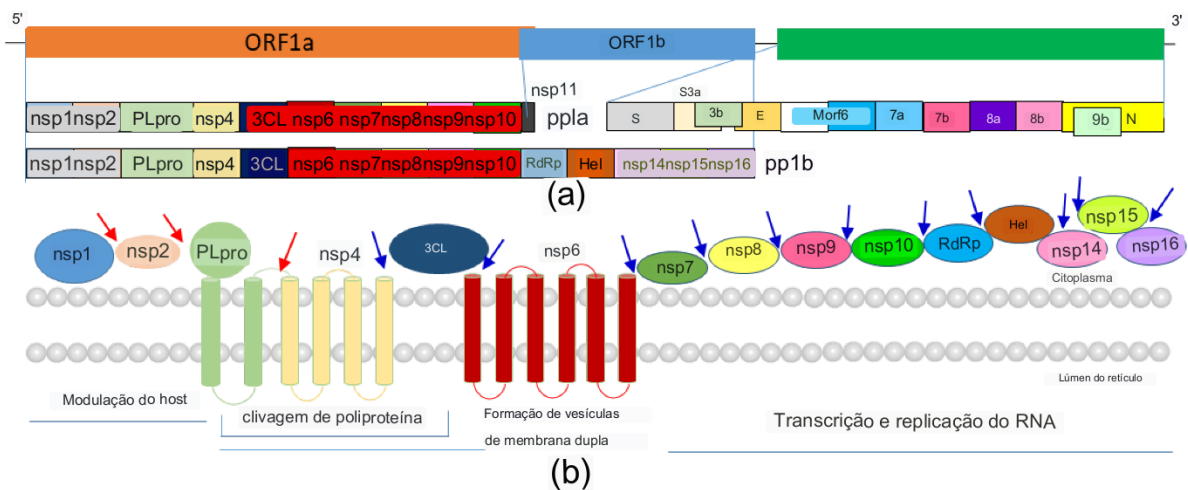
A proteína Spike tem em sua composição inicial 1.273 resíduos de aminoácidos, um peptídeo sinal N-terminal, e 2 subunidades funcionais, S1 e S2 um fragmento de ligação ao receptor S1 e um fragmento de fusão S2. A S1 tem a função de se ligar a ECA 2, ela é dividida em domínio N-terminal (NTD), domínio de ligação ao receptor (RBD) e domínios C-terminais (CTD1 e CTD2); a S2 tem a função de modular o mecanismo de fusão viral com a membrana celular do hospedeiro, ela é composta de peptídeo de fusão (FP), região proximal de peptídeo de fusão (FPPR), repetição heptada 1 (HR1), hélice central (CH), domínio conector (CD), repetição heptada 2 (HR2), segmento transmembranar (TM) e cauda citoplasmática (CT). (48)

### **1.3.1 Organização Genômica do SARS-CoV-2**

O genoma da SARS-CoV-2 é de RNA fita simples de sentido positivo com uma extensão de aproximadamente 27 a 32 quilobases, sendo considerado o genoma de RNA com maior genoma. (Figura 5) (49) Seu genoma codifica quatro proteínas estruturais M, N, E e S, o genoma do SARS-CoV-2 também é constituído por dezesseis proteínas não estruturais (Nsp)

(Quadro 1), e cada uma delas é responsável por desempenhar funções específicas no processo de replicação viral na célula do hospedeiro (Figura 6). (46,49)

**Figura 6** - Representação do genoma do SARS-CoV-2 e das principais proteínas não estruturais



Fonte: Adaptado de Li Q & Kang C. *Microorganisms* 2020, 8, 1250.

O sentido 5' do genoma, que abrange cerca de mais de dois terços da extensão genômica, engloba orf1ab, que codifica orf1abpoliproteínas, enquanto o 3' contém cerca de um terço do genoma e consiste em genes que codificam proteínas estruturais. Além dessas proteínas estruturais, existem 6 proteínas acessórias, relacionadas com a replicação e virulência (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 e ORF9). (50)

**Quadro 1** - Descrição de 16 proteínas não estruturais do SARS-CoV-2

Nome	Nome Completo	Função
NSP1	Produto N-terminal da replicase viral	Induzir a clivagem do mRNA do hospedeiro (proteína líder)
NSP2	Produto N-terminal	Liga-se a PHBs 1, 2
NSP3	Proteinase tipo papaína	Liberar NSPs 1, 2, 3
NSP4	Proteína transmembranar contendo domínio transmembranar 2	Rearranjo de membrana
NSP5	Proteinase e proteinase principal	Cliva em 11 locais da poliproteinase NSP (proteínase semelhante a 3C)

NSP6	Domínio transmembranar putativo	Gera autofagossomos
NSP7	RNA polimerase dependente de RNA	Dimeriza com NSP8
NSP8	RNA polimerase multimérica	Estimula NSP12
NSP9	Proteína viral de ligação ao RNA de fita simples	Liga-se à helicase
NSP10	Proteína semelhante ao fator de crescimento possuindo dois motivos de ligação ao zinco	Estimula NSP16
NSP11	Consiste em 13 aminoácidos e é idêntico ao primeiro segmento de Nsp12	Ainda desconhecido
NSP12	RNA polimerase dependente de RNA	Replicação e metilação
NSP13	RNA polimerase dependente de RNA (Pol/RdRp)	Desenrola o RNA duplex (helicase)
NSP14	Revisão do domínio Exorribonuclease (ExoN/nsp14)	Atividade de exorribonuclease atuando na direção 3'-5' e atividade de N <sup>7</sup> -guanina metiltransferase
NSP15	EndoRNase; nsp15-A1 e nsp15B-NendoU	Degrada o RNA para (endoRNase/endoribonuclease) escapar da defesa do hospedeiro
NSP16	2'-O-ribose metiltransferase	Metiltransferase que medeia a metilação do mRNA cap 2'-O-ribose para a estrutura 5'-cap dos mRNAs virais

Fonte: Adaptado de Francis K. Yoshimoto, The Protein Journal, 2020.

De acordo com análises filogenéticas a sequência genômica do SARS-CoV-2 é altamente semelhante com o coronavírus da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV) chegando a uma identidade genômica de 79,6% e de 50% MERS. (49)

#### 1.4 Variantes do SARS-CoV-2

Por ser um vírus de RNA, o SARS-CoV-2 tem a capacidade de sofrer alterações no seu genoma resultando em uma evolução nas suas características originais. Além disso, a sua alta transmissibilidade potencializa a velocidade com que essas alterações genômicas ocorrem, o que resulta em variantes do SARS-CoV-2 com uma maior transmissibilidade e com uma maior capacidade de causar morbidades e mortalidades. (51)

Conforme essas variantes foram surgindo, o Grupo de Trabalho de Evolução de Vírus da OMS recomendou o uso de letras do alfabeto grego para nomear as variantes que surgiam do SARS-CoV-2, já que anteriormente se dava o nome do país onde a variante tinha sido identificada pela primeira vez. Isso ocorreu para se evitar a estigmatização e a discriminação do país e para facilitar a pronúncia da variante, pois também citar a nomenclatura da nova variante poderia ser propenso a erros e a esquecimentos. (51)

Além da mudança na forma de nomear as variantes que surgiam no decorrer do tempo, elas também foram classificadas em grupos de acordo com as características que apresentavam, como variante de interesse (VOI), variante preocupante (VOC) e variante sob monitoramento (VUM). (51)

Uma variante é classificada como VOI quando há em sua conformação alterações genéticas que mudam suas características de transmissibilidade, gravidade da doença, capacidade de escapar do sistema imunológico, dos métodos de diagnóstico e tratamentos. Além disso, pode trazer impactos epidemiológicos como aumento da transmissão comunitária de múltiplos grupos e dos impactos para a saúde pública global.(52)

A VOC é a variante que contém as mesmas características alteradas da VOI, no entanto apresenta um aumento ainda maior na transmissibilidade, virulência, alterações clínicas da doença, além de queda na eficácia de medidas de tratamento, vacina, diagnóstico e medidas sociais e da saúde pública para conter o avanço da doença e da transmissão. (52)

A VUM é a aquela variante que apresenta alterações genéticas que supostamente podem afetar suas características e representar um futuro risco, no entanto ainda não demonstrou impacto epidemiológico nem fenotípico, necessitando assim de um monitoramento aprimorado e de constantes avaliações enquanto se aguardam novas evidências. (52)

Se ocorrer uma diminuição no grau de risco para a saúde pública de novas variantes comparadas com as já circulantes, pode haver uma reclassificação delas, e não mais serão utilizadas as classificações de VOI e VOC. (52)

Até o dia 31 de agosto de 2021 quatro VOCs já tinham sido identificadas e nomeadas de Alfa, Beta, Gama e Delta, cada uma delas tendo sido identificada em locais diferentes do mundo. (53) A primeira a ser descrita em 14 de dezembro de 2022, no Reino Unido, foi a VOC Alfa linhagem B.1.1.7, com 17 mutações, que rapidamente se espalhou por esse país e depois pelo mundo demonstrando uma vantagem sobre a cepa original do SARS-CoV-2. (54)

A VOC Beta linhagem B.1.351, descrita pela primeira vez por pesquisadores da África do Sul em 18 de dezembro de 2020, contém nove mutações na proteína S, das quais três

mutações estão localizadas no RBD, o que contribui para um aumento na afinidade de ligação com o receptor ECA 2 da célula do hospedeiro. (55) Estudos também puderam mostrar que as mutações dessa VOC alteraram a eficácia de tratamentos que utilizavam anticorpos monoclonais; e vacinas demonstraram uma queda na capacidade de neutralização dos anticorpos produzidos contra a VOC Beta. (52,56)

A linhagem P.1, nomeada pela OMS de variante Gama, foi identificada pela primeira vez em 2 de janeiro de 2021 em japoneses vindos de uma viagem realizada no Estado do Amazonas, no Brasil. Ela abriga dez mutações na proteína S, sendo três no RBD, o que contribui, assim como nas variantes Alfa e Beta, para uma maior afinidade de ligação com o receptor ECA 2, cuja consequência é o aumento da transmissibilidade. (57)

Um estudo de Funk T e seus colaboradores mostrou que a capacidade de transmissibilidade da variante Gama era superior às variantes já existentes. E essa informação pôde ser ratificada no Estado do Amazonas quando ocorreu a segunda onda de infecções no início de janeiro de 2021, a qual sobrecarregou hospitais e causou escassez de oxigênio devido à grande demanda de pessoas que necessitavam desse gás. (58,59)

Em 24 de março de 2021, na Índia, foi identificada a linhagem B.1.617, que recebeu o nome de Delta, cuja transmissibilidade foi comparada à da variante Alfa. (52) As mutações existentes nessa nova variante estabilizaram a interação da ligação proteína S com o receptor ECA 2, o que aumentou a infectividade. Assim como as demais variantes já identificadas, a Delta também teve sua capacidade de transmissão aumentada. (60)

Em meados do mês de novembro de 2021, mesmo com o advento das vacinas e com as novas formas de tratamento contra a covid-19, foi identificada uma quinta VOC com mais mutações em comparação às VOCs já identificadas, o que trouxe mais incertezas quanto ao futuro da pandemia, pois essas mutações se concentravam principalmente na proteína S, justamente a proteína de interesse das vacinas já desenvolvidas contra a infecção do SARS-CoV-2. A quinta VOC foi identificada também na África do Sul e, assim como a variante Alfa, era tão transmissível quanto as demais VOCs já existentes; tanto que em 15 de dezembro de 2021 já tinha se espalhado por mais de 77 países. (61)

A quinta VOC recebeu o nome de Ômicron, linhagem B.1.1.529, com mais de 50 mutações, das quais mais de 30 estavam na proteína S. A maior preocupação dos pesquisadores era que 15 dessas mutações se concentravam no RBD, o que favorecia muito mais a afinidade com a célula do hospedeiro e aumentava de forma exponencial a transmissibilidade. Isso pôde

ser visto nos meses à frente, pois ocorreram aumentos de casos de infecção em vários continentes, mesmo em pessoas com mais de duas doses da vacina. (62)

Com o surgimento das VOCs, uma das mudanças que puderam ser percebidas foi quanto aos sintomas, que se diferenciavam um pouco daqueles causados pela cepa original do SARS-CoV-2, mesmo quando o indivíduo estava vacinado. Um estudo realizado no Reino Unido comparou os sintomas apresentados por pessoas infectadas pelas variantes Delta e Ômicron, e pôde-se concluir que os sintomas eram bem semelhantes, no entanto dor de garganta e rouquidão se mostraram prevalentes em indivíduos infectados pela VOC Ômicron. (11)

Além disso, pôde-se verificar que a duração dos sintomas era menor em infecções causadas pela variante Ômicron; e sintomas agudos quase não eram existentes; casos de internações também foram bem menores no período em que a Ômicron circulava com prevalência. Isso corroborou os estudos realizados na África do Sul e na Coreia do Sul, que demonstravam que a infecção pela variante Ômicron era mais branda. (63,64) A aplicação da terceira dose da vacina também foi associada a uma mudança clínica da covid-19. (11)

## 1.5 Transmissão

A transmissão da covid-19 ocorre originalmente e predominantemente de morcegos para humanos, mas outros animais podem ser intermediários no quesito transmissão, como pangolins selvagens chineses e malaios. (17) Quanto à transmissão do SARS-CoV-2 de humano para humano, ocorre de forma dominante pela via respiratória, a partir da qual vírions suspensos em gotículas finas de aerossóis expelidos do trato respiratório podem permanecer por horas em ambientes ou até ficar suspensos no ar por longos períodos quando uma pessoa fala, espirra ou respira. (65)

Outras formas de transmissão incluem contato direto com fômites, pois, por falta de uma higiene adequada das mãos, as gotículas contendo milhares de vírions podem ser transmitidas por contato direto e permanecer por certo tempo em locais de grande fluxo e em objetos utilizados por várias pessoas. (66)

O potencial de transmissão materna intrauterina foi negativo em nove mães que testaram positivo em teste de cadeia transcriptase reversa-polimerase (RT-PCR) para covid-19 e que foram acompanhadas em um estudo realizado em 2020 em Wuhan, China. (67) Além disso, amostras de leite materno, sangue do cordão umbilical e líquido amniótico também tiveram resultado negativo para presença do SARS-CoV-2. (17)



## 1.6 Fisiopatologia da covid-19

A porta principal de entrada do SARS-CoV-2 ao hospedeiro ocorre por meio da inalação de aerossóis respiratórios que carregam o vírus até as células epiteliais nasais do trato respiratório superior. (68) O receptor expresso nas células hospedeiras que o SARS-CoV-2 utiliza para se ligar às células é o ECA-2 e, utilizando a subunidade S1, o vírus se replica e se propaga localmente de forma que infecta células ciliadas encontradas nas vias aéreas condutoras. Essa é uma fase que dura poucos dias e cuja resposta imunitária é limitada. (69)

Devido ao fato de a infecção ter se propagado no trato respiratório superior, os sintomas mais frequentes nessa fase são febre, mal-estar e tosse seca. (70) A resposta imunológica se dá com a liberação do ligante 10 da quimiocina com CXCL-10 e interferons IFN- $\beta$  e IFN- $\lambda$  das células que foram infectadas. (71)

Em cerca de um quinto das pessoas infectadas o quadro clínico pode se agravar de sorte que ocorrem sintomas mais graves. (70) O SARS-CoV-2 consegue atingir células do trato respiratório inferior, ocorrendo a invasão e a infecção das células epiteliais alveolares pulmonares do tipo 2 via ECA-2. (68) Os pneumócitos infectados liberam muitas citocinas e diversos marcadores inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12); são liberados também fatores de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\lambda$  e IFN- $\beta$ , CXCL-10, proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e proteína inflamatória de macrófagos-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ). (71) Toda essa tempestade de citocinas atrai neutrófilos, células T auxiliares CD4 e células T citotóxicas CD8, que ficam sequestradas no tecido pulmonar. (68)

Todo esse processo tem como objetivo combater e tentar eliminar o SARS-CoV-2 do organismo, no entanto causa lesões pulmonares e exacerbação inflamatória. (70) Devido a todo o processo inflamatório, a replicação viral, que ocorre dentro dos pneumócitos do tipo 1 e 2, é perdida, o que causa danos severos nos alvéolos difusos e culmina na SDRA (síndrome de desconforto respiratório agudo). (71)

## 1.7 Características clínicas da covid-19

A covid-19 é uma doença que afeta sobretudo o sistema respiratório, pois a principal porta de entrada do SARS-CoV-2 é pelas vias respiratórias superiores, mas sua infecção não se limita a esse trato. (27) Devido ao fato de o mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras depende do receptor ECA 2 e que é expresso nos tecidos do sistema respiratório,

mas também em outros tecidos do organismo humano, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser sistêmica e desencadear diversos sintomas além dos relacionados ao sistema respiratório. (72,73)

Essa infecção pode ser classificada em estágio leve, moderado, grave e crítico. (Quadro 2) (74) Também existe uma população que não desenvolve sintomas, os denominados assintomáticos; além destes, uma parte da população que demonstra sintomas em período mais tardio; de forma geral a prevalência é de pessoas sintomáticas. (75,76) As manifestações clínicas da covid-19 se comportam de maneira diversificada na população em geral, no entanto a parcela mais afetada pela infecção são as pessoas da terceira idade e as que carregam doenças subjacentes. (77,78)

**Quadro 2:** Classificação dos níveis de sintomas da covid-19

<b>Classificação dos níveis de sintomas da covid-19</b>	
<b>Classificação</b>	<b>Características</b>
Assintomático	Teste laboratorial positivo para covid-19, porém com ausência de sintomas
Leve	Presença de sintomas não específicos como tosse, dor de garganta ou coriza, seguidos ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia
Moderado	Tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade.
Grave	Dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto.
Crítico	Sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva.

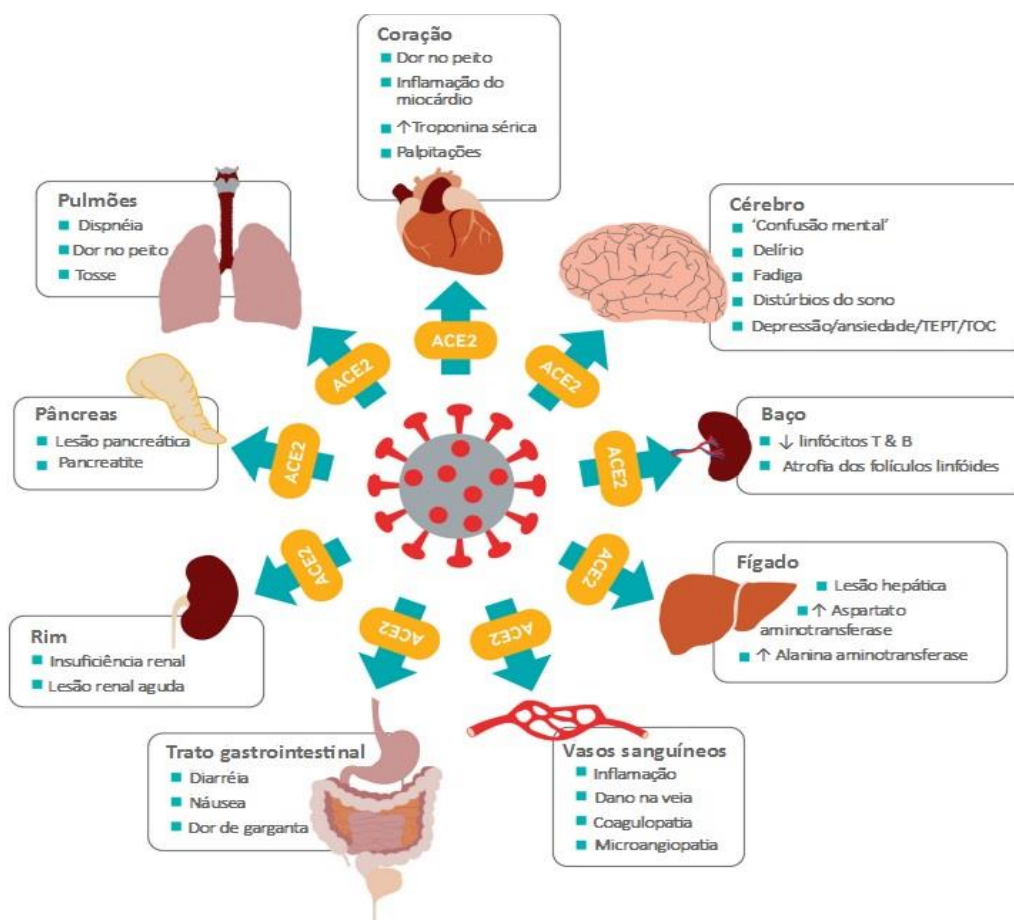
Fonte: Site do Ministério da Saúde

O período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 0 a 14 dias, cuja média é de 5 a 7 dias. Qualquer indivíduo está sujeito a ser infectado pelo SARS-CoV-2 independentemente de sua idade, inclusive recém-nascidos e mulheres grávidas. A maior parte das pessoas infectadas desenvolvem sintomas leves a moderados, dos quais os mais comuns são tosse seca, febre, perda de olfato e paladar. (79)

Indivíduos com comorbidades subjacentes têm maior probabilidade de evoluir para sintomas graves e críticos, que são aqueles que necessitam de ventilação mecânica devido ao agravamento pulmonar. Os sintomas graves predominantes são febre, tosse seca, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais. (10,79)

A covid-19 é uma doença multissistêmica, ou seja, pode afetar diversos sistemas do organismo humano, e isso é possível devido à expressão da ECA 2/ ACE 2 na membrada de vários órgãos como é ilustrado na Figura 6. Dada a elevada presença desse receptor em certos órgãos, é possível que haja complicações que tragam até sequelas em médio e em longo prazo mesmo após o período de infecção ter sido resolvido. (10)

**Figura 7** – Sintomas e Complicações de múltiplos órgãos acometidos pela covid-19



Fonte: Adaptado de Harry Crook et al. BMJ 2022.

## 1.8 Infecção pelo SARS-CoV-2 em doadores de sangue

Uma forma de estimar a taxa de ataque da infecção pelo SARS-CoV-2 pelo mundo é quantificando a produção de anticorpos em populações sentinelas como os doadores de sangue. Pois não é possível testar a população em geral, os doadores de sangue acabam sendo a população de melhor acesso para realizar os estudos de soroprevalência, e vários estudos foram feitos em diversos países. (80) Na Alemanha, por exemplo, a soroprevalência de anticorpos IgG dos doadores de sangue variou entre os meses de maio a junho de 2020 em geral 0,91%, e 0,66% em Hesse e 1,22% na Baixa Saxônia em um grupo de 3.186 doadores de sangue. (81)

Na China, entre os meses de janeiro e abril de 2020, 38.144 doadores de sangue saudáveis de três cidade da China foram testados para conhecer a soroprevalência de SARS-CoV-2, destes 398 doadores de sangue testaram positivo, atingindo uma soroprevalência de 2,66%. (82) Em Cincinnati, Ohio, nos Estados Unidos, de agosto a dezembro de 2020, uma prevalência geral de SARS-CoV-2 de 8,40% foi detectada entre 9.550 doadores de sangue adultos. (83)

No sudeste da Itália, de março a junho de 2020, em um estudo para estimar a prevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2 entre 1.797 doadores, 18 doadores apresentaram sorologia reativa, ou 1% deles. (84) No Quênia, até o final de julho de 2020, a prevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2 em doadores de sangue foi de 5,6% (176 de 3098). (85)

No Brasil, no estado do Rio de Janeiro, entre os dias 14 e 27 de abril de 2020, a taxa de prevalência de anticorpos para SARS-CoV-2 entre 2.857 doadores de sangue chegou a 3,8%. (86) Em Manaus e em São Paulo um estudo feito em 2020, que acompanhou e comparou a detecção de anticorpos para o SARS-CoV-2 em amostras de doadores de sangue, identificou no início da pandemia 1% de positividade; e após o pico de transmissão do vírus houve um grande aumento, principalmente na cidade de Manaus, atingindo 66,2% em julho e 76% em outubro, taxas que acompanharam o aumento da disseminação da infecção na capital amazonense. (9)

Em São Paulo um aumento de soroprevalência para SARS-CoV-2, porém muito diferente de Manaus, com taxa de anticorpos em junho de 2020 de 13,6%. Após alguns meses, depois de reajustes na soroconversão, novas taxas de soroprevalência foram verificadas em Manaus, que mostraram uma diminuição queda de soroprevalência em Manaus, algo semelhante às taxas vistas no período inicial do estudo, enquanto em São Paulo os números se mantiveram praticamente estáveis. (9)

Doadores de sangue aparentemente saudáveis representam importantes populações sentinelas para estudos de prevalência de infecção, pois permitem estimar a taxa naquela

população. Dessa forma, essa estimativa de prevalência da infecção por SARS-CoV-2 em doadores de sangue representa também uma projeção em relação à propagação da doença na população. A OMS não fornece recomendações sobre triagem de doadores para SARS-CoV-2 utilizando testes de reação em cadeia da transcriptase reversa-polimerase (RT-PCR) ou imunoenensaio como fornece para outros vírus que causam doenças que são transmitidas pelo sangue. Porém, se o doador demonstrar sintomas ou se tiver contato com pacientes positivos para covid-19, recomenda o adiamento temporário da doação por 28 dias após essa constatação e que isso seja informado ao banco de sangue. (87,88)

Até o presente momento não foi relatado que o SARS-CoV-2 é um vírus transmitido por meio de doações de sangue de sorte que mais pesquisas devem ser feitas nesse sentido. (89,90) Mesmo ainda não tendo essa comprovação, é importante conhecer a soroprevalência de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 dos doadores de sangue, pois esse dado mostra uma estimativa da circulação do vírus entre indivíduos saudáveis, promovendo a carga real da doença e a taxa real de letalidade em uma população. (88)

## **1.9 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2**

Os métodos utilizados para o diagnóstico da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 são uns dos pilares para o monitoramento, o rastreamento de contatos e a limitação da disseminação viral. O diagnóstico precoce aumenta as chances de o indivíduo receber o tratamento correto e diminui os riscos de evoluir para um estágio mais crítico da infecção. Além disso, o indivíduo que recebe o diagnóstico no início da infecção deve tomar os cuidados de manter-se em isolamento e assim evitar que novos casos de infecção possam surgir. (91,92)

Os testes de detecção da infecção pelo SARS-CoV-2 são utilizados em diversos cenários: desde triagem da população assintomática, triagem da população com alto risco direcionada, rastreio de contato, acompanhamento da gravidade da doença, diagnóstico clínico, controle da infecciosidade até triagem populacional retrospectiva. Porém nem todos os testes têm a capacidade de cumprir um papel eficiente em todos os cenários citados acima. (93)

Para cada estágio da infecção, é indicado um tipo específico de método. Isso é necessário para que ocorra um diagnóstico mais preciso. Os métodos são divididos em direto e indireto, entre os quais o diagnóstico etiológico é direto, pois tem a capacidade de detectar o material genético ou um pequeno fragmento do agente etiológico – o vírus. Já os métodos indiretos são

aqueles que detectam os anticorpos, proteínas de resposta imune humoral ao SARS-CoV-2. (94)

A covid-19 é uma infecção viral que atinge sobretudo o trato respiratório superior (nariz, fossas nasais e garganta) e em casos mais graves o trato respiratório inferior (traqueia e pulmões), por isso as amostras mais utilizadas são do trato respiratório superior e inferior, principalmente para diagnóstico de infecções recentes. Porém a escolha das amostras varia de acordo com o estágio da doença, o cenário do teste e as características clínicas. Além das amostras do trato respiratório, também são usadas amostras como soro e fezes. (95)

### 1.9.1 Teste para a detecção do material viral

O método mais utilizado para a detecção do material genético do SARS-CoV-2 em fase inicial da infecção é a reação quantitativa em cadeia de polimerase por transcriptase reversa (RT-qPCR). Esse é um método molecular conhecido como padrão-ouro para detecção do SARS-CoV-2 e demais coronavírus. O protocolo para realização do teste é básico como para qualquer vírus, porém, se as etapas não forem realizadas adequadamente, poderão afetar a fidelidade do teste. (96)

Ele deve ser feito por volta do 2.º dia após o início dos sintomas e em pessoas que tiveram contato com pessoas infectadas pelo vírus mesmo sem sintomas, pois é por volta desse período que a carga viral está mais acentuada. A amostra utilizada contém secreções coletadas do trato respiratório superior do paciente, porém podem ocorrer falsos negativos ou positivos dependendo da forma como foi coletada essa amostra. (94)

O protocolo geral do teste envolve a lise do material genético, a purificação do RNA, a transcrição reversa do RNA em DNA complementar (cDNA), a amplificação de trechos específicos do cDNA com a utilização de *primers* projetados especificamente; sondas são usadas para marcar o alvo genético na amostra; já os *primers* atuam na replicação do material genético que surge após o sequenciamento do genoma. Esse processo é realizado diversas vezes até identificar os alvos da amostra, e é necessário realizar diversos ciclos de amplificação quando a carga viral da amostra é baixa. (96,97)

Quatro regiões do genoma viral são mais estáveis e são utilizadas nos *kits* comerciais para a realização da amplificação. A primeira região é o gene RdRp, que codifica o RNA polimerase dependente de RNA; a segunda e a terceira região são os genes das proteínas

estruturais E e N, que codificam o envelope e o nucleocapsídeo da estrutura do vírus; e a quarta região é o gene ORF1ab, que codifica o quadro de leitura aberto 1a e 1b. (92,96)

A OMS produziu e compartilhou mundialmente protocolos do teste de RT-qPCR nos quais *primers* específicos para o gene E são usados na triagem, e *primers* específicos para o gene RdRp são usados para confirmar a especificidade do SARS-CoV-2. (98) Existem diversos *kits* comerciais disponíveis no mercado com diferentes tipos de sondas e *primers* para regiões genômicas. Independentemente do tipo de *kit* de RT-qPCR a sensibilidade e a especificidade não são 100%: a sensibilidade é estimada em 86%; e a especificidade, em 96%. Muitos fatores interferem nos resultados do teste, desde coleta inadequada, duração dos sintomas, estágio da doença, carga viral da amostra de SARS-CoV-2 e mesmo o método. (99–101)

Outra técnica molecular capaz de detectar o material genético do vírus é a amplificação isotérmica mediada por *loop* de transcrição reversa (RT-LAMP). Trata-se de uma nanotecnologia em que a detecção é mediada em níveis de turbidez ou por medidas colorimétricas ou de fluorescência. (102,103) Existem outras versões dos métodos de amplificação isotérmica, capazes de detectar material viral como a amplificação baseada em sequência de ácido nucleico (NASBA), a amplificação do ciclo de rolamento (RCA) e a amplificação da recombinase polimerase (RPA). (96)

Em comparação ao RT-PCR, o RT-LAMP traz como benefício a ausência do uso do termociclador, pois se trata de uma reação isotérmica, sendo possível realizar a técnica em configurações mais simples, mas vale ressaltar que ambientes isotérmicos podem contribuir para resultados falsos positivos. (96)

Além de dispensar o uso de termociclador, o RT-LAMP expressa seus resultados em menos tempo, com cerca de duas horas de diferença, comparado ao RT-PCR, que necessita de no mínimo 24 horas, mas como desvantagem o RT-LAMP tem uma sensibilidade inferior à técnica de RT-PCR variando de 76% a 97% e sendo mais elevada nos primeiros dias de infecção. (102,103)

Outro método capaz de detectar o vírus na fase inicial, porém de forma mais rápida que os demais citados acima é o teste rápido de antígeno (RAT). Os RATs são testes que detectam proteínas específicas do SARS-CoV-2; por exemplo, a proteína de nucleocapsídeo do SARS-CoV-2; o período ideal para utilizar esse teste é entre o 1.º e o 7.º dia de contágio. (104)

A forma de coleta de material biológico para realizar os RATs também é por meio de *swab* de nasofaringe. Alguns métodos são baseados em nanopartículas de ouro coloidal e utilizam anticorpos monoclonais específicos contra o antígeno – geralmente o nucleocapsídeo

viral do SARS-CoV-2. Um anticorpo é conjugado às nanopartículas de ouro coloidal, e os anticorpos monoclonais são imobilizados na membrada de nitrocelulose. (105,106)

Além dos métodos baseados em PCR para detecção do material genético viral, cientistas também puderam utilizar uma ferramenta multifuncional denominada CRISPR (Conjunto de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Interespaçadas) como meio de diagnóstico para a covid-19. Em comparação aos métodos baseados em RT-PCR, ela traz como benefícios menos tempo necessário para liberação dos resultados e uma melhor precisão deles. (107)

O sistema CRISPR é uma ferramenta de edição genômica, que, associado com as enzimas Cas, atua em diversas aplicações como correção de erros genéticos, prevenção e tratamento de propagação de doenças. (108) Além disso, pesquisadores descobriram que o CRISPR/Cas tem um grande potencial para ser utilizado para outros fins como aplicações em ciências básicas, auxílio no desenvolvimento de medicamentos e diagnóstico de vários patógenos, inclusive na detecção do SARS-CoV-2. (109,110)

As tecnologias baseadas no sistema CRISPR utilizadas para a detecção do SARS-CoV-2 são SHERLOCK (Desbloqueio Enzimático Específico de Alta Sensibilidade), DETECTR (Repórter de TRANS CRISPR direcionado a DNA Endonuclease) e FELUDA (Ensaio de detecção uniforme vinculado ao editor). Essas ferramentas proporcionam um diagnóstico mais rápido, preciso, com maior sensibilidade e especificidade. A média de tempo para a detecção do material genético do SARS-CoV-2 por meio do sistema CRISPR varia de 30 a 60 minutos. (107)

A tecnologia SHERLOCK permite detectar o ácido nucleico do SARS-CoV-2 por meio de uma reação enzimática de forma bem específica e simples utilizando tiras de papel ou tubos de ensaio, cuja vantagem é não necessitar estar em um laboratório. (109) Para isso foi adaptada a enzima denominada CRISPR/Cas-13 para reconhecer o ácido nucleico do SARS-CoV-2 ou de qualquer vírus e acrescentaram uma molecular repórter, sendo possível assim emitir um sinal na presença do SARS-CoV-2 na amostra. (108,109)

Na tecnologia DETECTR são realizados o RT-PCR e o RT-LAMP para a extração do RNA, e a proteína efetora CRISPR/Cas-12a detecta as sequências predefinidas para que depois ocorra a clivagem da molécula repórter, que confirmará a detecção do SARS-CoV-2. (111)

O FELUDA utiliza como alvo para detecção do SARS-CoV-2 os genes N e S; é um teste que não necessita de equipamentos especializados para sua realização e libera em pouco tempo o resultado. Esse método tem como princípio a leitura feita por meio da enzima Cas9 para



detectar as sequências dos nucleotídeos e nucleobases, o que exclui a necessidade de transclivagem de moléculas repórter. (107,112,113)

Além do FELUDA como teste básico de detecção do SARS-CoV-2, outros dois baseados na tecnologia CRISPR são utilizados: o AIOD-CRISPR (All-in-one dual CRISPR/Cas12a) e o CREST (Ensaio de detecção uniforme vinculado ao editor). (114) No AIOD-CRISPR os componentes utilizados para a detecção do ácido nucleico do SARS-CoV-2 são misturados em um pote e incubados em uma temperatura de aproximadamente 37°C, não havendo a necessidade de amplificar inicialmente a parte desejada do ácido nucleico, sendo um processo mais rápido, específico e ultrasensível. (115)

O CREST é uma técnica econômica de fácil implantação que utiliza a enzima Cas13a para detecção do SARS-CoV-2; utiliza *primers* diretos e específicos para amplificar o gene do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 e a transcrição celular de controle da ribonuclease P. Com a amplificação realizada, são transcritos *in vitro* os produtos da reação em cadeia da polimerase (PCR), e as RNAs que sobraram são usadas como substratos no CRISPR; já a enzima Cas13a se liga ao alvo desejado e emite um fluoróforo em uma sonda repórter quando o alvo específico é reconhecido. (116,117)

### **1.9.2 Testes para detecção de anticorpos séricos anti-SARS-CoV-2**

Em um estágio mais tardio da doença, quando os indivíduos estão em processo de convalescência, os testes mais indicados que apresentam maior eficiência são os testes sorológicos, que têm como objetivo detectar anticorpos específicos (imunoglobulinas) produzidos em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2. São também indicados para estudos de prevalência da doença, o que contribui para o panorama epidemiológico da população. (114)

Os testes sorológicos disponíveis no mercado e mais utilizados são Imunoensaio de Fluxo Lateral (LFIA) ou Imunocromatografia, Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e Imunoensaio Quimioluminescente (CMIA). Cada teste pode ser usado de forma diferente de modo que uns necessitam de menos tecnologia e preparo que outros. (118,119)

O LFIA foi projetado para detectar proteínas como anticorpos, antígenos do SARS-CoV-2 e pequenas moléculas. É usada como amostra uma gota de sangue (punção capilar) do paciente, fluido nasal, saliva, soro e plasma buscando identificar imunoglobulinas específicas como IgM para uma infecção aguda; IgG para uma infecção que já está resolvida, ou seja, quando o indivíduo já foi curado da doença. (120,121)

Para realizar o teste, é coletada a amostra do indivíduo, que é depositada em uma base plástica coberta por camadas de membranas porosas de náilon ou nitroceluloses com moléculas de reconhecimento que interagem com as moléculas de desígnio. O resultado das reações ocorre de 10 a 20 minutos e será ilustrado por meio de marcadores – C de controle; e T de teste. A leitura das reações é feita a olho nu, por meio de linhas que devem ser interpretadas por profissionais treinados. (122,123)

Os testes imunocromatográficos são ideais para uso em triagem primária, no entanto, se o resultado for discrepante com manifestações clínicas que o indivíduo descreve, será sugerida a realização de um teste mais específico. O LFIA é útil para detecção de antígenos e anticorpos, no entanto um ponto negativo dele é que podem ocorrer reações cruzadas. (124,125)

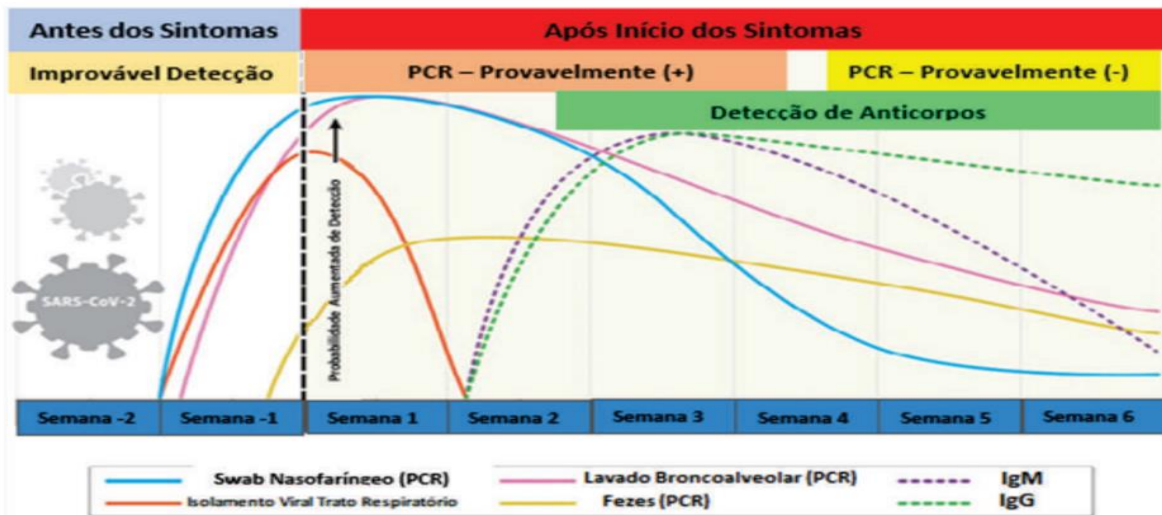
Diferentemente do LFIA, o ELISA é um teste mais robusto, que necessita de mais tempo, preparo e tecnologia para a sua realização; tem um alto rendimento, pois utiliza um lote de 96 poços, o que possibilita a testagem de várias amostras ao mesmo tempo. Sangue total, plasma e soro são amostras utilizadas no ELISA para detecção de imunoglobulinas IgM e IgG contra o SARS-CoV-2. (126)

Para a detecção dos anticorpos, os poços são revestidos pelo antígeno SARS-CoV-2; a amostra é adicionada; os anticorpos se ligam ao antígeno; é realizada uma lavagem; e um conjugado é adicionado, que se ligará ao complexo antígeno-anticorpo; um substrato será adicionado, que irá reagir com o conjugado; e o resultado da reação será dado pela intensidade da cor que será emitida. (118,126)

O CLIA é um ensaio quantitativo de alta sensibilidade e especificidade, bem semelhante ao ELISA, porém mais automatizado. Nesse teste, existe a combinação da técnica de quimiluminescência com reações imunoquímicas. Para sua realização, a um antígeno que reveste a base da placa, é adicionada a amostra do indivíduo; e, se houver anticorpos específicos na amostra, ocorrerá um complexo antígeno-anticorpo; em seguida uma molécula luminescente (quimioluminescência) é adicionada, que é o indicador da reação. Se a amostra for positiva, o resultado se dará em forma de luz. (127,128)

Independentemente do método utilizado, o mais importante é obedecer ao uso correto do teste conforme a cronologia da infecção para que os erros possam ser minimizados e para que o diagnóstico possa ser o mais acurado possível. A figura 8 ilustra a cronologia da infecção e os testes mais indicados.

**Figura 8:** Cronologia estimada ao longo do tempo de testes de diagnóstico para detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao início dos sintomas



Fonte: Adaptado de Sethuraman N, Jeremiah et al, JAMA, 2020.

### 1.10 Vacinas contra covid-19

Medidas não farmacêuticas, isolamento social não foram o suficiente para conter o impacto que a infecção causada pelo SARS-CoV-2 causou, com isso a única medida eficiente era produzir uma vacina para tentar desacelerar as taxas de gravidade da doença e consequentemente as taxas de mortalidade. (129) Com isso grandes institutos de pesquisas, laboratórios e grandes empresas do mundo inteiro se uniram por uma mesma causa, produzir em tempo recorde uma vacina eficiente contra a covid-19. (130)

Aproximadamente seis meses do início das infecções causada pelo SARS-CoV-2, vários ensaios com potenciais vacinas contra a covid-19 foram iniciados em vários países. (131) Devido a incrível velocidade com que essas vacinas foram sendo produzidas, surgiram dúvidas quanto a sua eficácia e segurança, pois normalmente uma vacina leva de 10 a 15 anos para ser produzida dentro dos padrões normais exigidos. (130)

As vacinas que foram sendo desenvolvidas, analisadas e aprovadas receberam classificações pela OMS de acordo com suas tecnologias, e foram categorizadas em: vacina inativada, vacina viva atenuada, vetor, RNA, DNA, subunidade de proteína e vacina de partícula semelhante a vírus (VLP). (129)

As primeiras vacinas a serem desenvolvidas, analisadas e aprovadas estão descritas no (Quadro 3), juntamente com os tipos de tecnológicas que cada uma utiliza, é claro que

atualmente o acervo de vacinas é bem maior, no entanto as que mais se destacaram são incluídas abaixo.

**Quadro 3:** Principais vacinas contra covid-19, seus fabricantes e suas tecnologias

<b>Vacina/Fabricante</b>	<b>Tecnologia</b>	<b>Ref</b>
Sinovac/Coronovac Sinopharm Bharat Biotech/Covaxin	<b>Vacina inativada:</b> o SARS-CoV-2 é cultivado in vitro e inativado (enfraquecido) utilizando reagentes químicos.	(132)
Oxford-AstraZeneca Covishield	<b>Vacina viva atenuada:</b> À base de adenovírus do tipo que acomete chimpanzés	(129)
Janssen/Johnson-Johnson CanSino Sputnik V	<b>Vacina de vetor viral:</b> Usa um adenovírus como vetor, que recebe o material genético do SARS-CoV-2.	(129)
Pfizer-BioNTech Moderna CureVac	<b>Vacina de mRNA:</b> baseada em mRNA encapsulado por vetores (geralmente nanopartículas lipídicas), proteínas virais ou polipeptídeos produzidos durante o processo de tradução nas células hospedeiras.	(129)
RBD-Dimer (ZF2001)/ Anhui Zhifei Longcom e Instituto de Microbiologia da <u>Academia Chinesa de Ciências</u>	<b>Vacina de subunidade de proteína:</b> baseadas em proteínas ou peptídeos virais expressos sistemicamente usando vários sistemas de expressão celular, como bactérias, leveduras, insetos e células de mamíferos.	(133)
NVX-CoV2373/ Novavax	<b>Vacina de partícula semelhante a vírus (VLP):</b> baseadas em proteínas ou peptídeos virais expressos sistemicamente usando vários sistemas de expressão celular, como bactérias, leveduras, insetos e células de mamíferos, vacinas podem ser divididas em proteína S recombinante e vacinas RBD	(134)
ZyCoV-D/Zyudus Cadila	<b>Vacina de DNA:</b> baseadas em antígenos virais codificados por um plasmídeo recombinante.	(135)

Apesar de todos os esforços para o desenvolvimento de vacinas contra a covid-19 em um tempo recorde, diversas dificuldades foram encontradas pelo caminho, como a escassez de doses para suprir a alta demanda de pessoas, resistências de parte de grande parte da população contra a vacinação, isso tudo contribuiu ainda mais para um cenário perfeito, o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2. (136)

Com a forma a imunização das populações foi sendo ampliada e adaptada de acordo com o surgimento das variantes, as taxas de morbidade e mortalidade foram diminuindo, além do mais os níveis de gravidade dos sintomas da covid-19 foram sendo modificados, se tornando mais brandos, sendo até mesmo confundidos com sintomas de um resfriado. (137)

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Descrever as características clínicas e o perfil epidemiológico dos doadores de sangue infectados pelo SARS-CoV-2 do Hemocentro do Amazonas, no período de 2020 a 2021.

### **2.2 Específicos**

1. Caracterizar o perfil sociodemográfico e a distribuição dos grupos sanguíneos dos doadores de sangue infectados pelo SARS-CoV-2;
2. Descrever as características clínicas dos doadores de sangue infectados pelo SARS-CoV-2;
3. Descrever a duração dos sintomas apresentados pelos doadores que tiveram covid-19;
4. Estimar a frequência de doadores de sangue com esquema vacinal contra o SARS-CoV-2;

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Aspecto ético**

Os dados utilizados nesse estudo foram provenientes de um projeto realizado anteriormente e intitulado: “Monitoramento de casos de reinfecção por covid-19”, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (CEP-HEMOAM), sob o número de parecer 4.435.970 e número de CAAE 39790920.9.0000.0009, em 03/12/2020.

### **3.2 Desenho de estudo**

Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo para descrever a caracterização clínica e o perfil epidemiológico dos doadores de sangue do HEMOAM que apresentaram sorologia positiva para SARS-CoV-2 em um dos exames sorológicos realizados no HEMOAM, no período de janeiro 2020 a dezembro de 2021.

### **3.3 Local do estudo**

O projeto foi desenvolvido na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). O HEMOAM é o hemocentro coordenador e referência do estado na área de Hemoterapia e Hematologia, com a finalidade de prestar diagnóstico e assistência e apoio hemoterápico e hematológico à rede de serviços de saúde do SUS e da rede privada. Contribui com apoio técnico à Secretaria de Saúde do Estado (SES) na formulação da Política de Sangue e Hemoderivados na rede estadual, de acordo com o Sistema Nacional de Sangue e Hemoderivados e em articulação com as Vigilâncias Epidemiológica e Sanitária. Coordena a execução de todas as ações em hemoterapia desenvolvidas no estado, regido pela legislação específica do Ministério da Saúde.

### **3.4 População de estudo**

A população do estudo foi composta por 247 doadores de sangue que aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), previamente identificados e que doaram sangue pelo menos duas vezes no ano de 2020, e que apresentaram sorologia reativa para SARS-CoV-2, conforme estudo prévio.

### **3.5 Critérios de inclusão e exclusão dos doadores de sangue**

Foram incluídos candidatos a doação de sangue de ambos os sexos, faixa etária de 16 a 70 anos com diagnóstico confirmado reativo para SARS-CoV-2.

Foram excluídos doadores de sangue que pediram para serem retirados do projeto mesmo depois de assinarem o TCLE e doadores de sangue cujo fonte de dados não forneceram as informações necessárias a complementação do estudo.

### 3.6 Análise sorológica

Para análise sorológica foi realizado o teste sorológico SARS-CoV-2 IgG que busca identificar anticorpos (qualitativamente) de imunoglobulina G (IgG) contra SARS - CoV - 2 por imunoensaio quimioluminescente de micropartículas com uma especificidade do ensaio de 99,6% a 99,9%, e sensibilidade de 100%. (CMIA; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA; referência 06R8620).

A amostra do indivíduo é combinada com micropartículas paramagnéticas revestidas com antígeno SARS-CoV-2 e diluída no ensaio são combinados e incubados. Os anticorpos IgG para SARS-CoV-2 presentes na amostra ligam-se às micropartículas revestidas de antígeno SARS-CoV-2. A mistura é lavada. O conjugado marcado com acridínio anti-IgG humana é adicionado para criar uma mistura de reação e incubado. Após um ciclo de lavagem, são adicionadas as soluções de pré-gatilho e gatilho. A reação quimioluminescente resultante é medida como uma unidade de luz relativa (RLU). Existe uma relação direta entre a quantidade de anticorpos IgG para SARS-CoV-2 na amostra e o RLU detectado pela ótica do sistema.

### 3.7 Coleta de dados

A obtenção dos dados clínicos e epidemiológicos foi realizada mediante aplicação de questionário padronizado no momento de inclusão dos participantes do estudo (03 de março de 2021)

As seguintes variáveis contidas no questionário serão utilizadas:

1 - Dados sociodemográficos: Sexo, idade, cor, estado civil, naturalidade (município), naturalidade (estado), escolaridade, renda mensal, profissão e quantidade de pessoas que residem na mesma casa, tipo de doador e tipo de doação.

2 - Dados clínicos: quais desses listados: febre, calafrios, tosse, falta de ar, fadiga, dor de cabeça, dores musculares ou no corpo, perda de paladar, perda de olfato, dor de garganta, congestão ou coriza, náusea, vômito e diarreia. Duração dos sintomas (dias).

3 - Dados do esquema vacinal: se recebeu vacina contra covid-19, qual vacina: CoronaVac, Pfizer, AstraZeneca ou outra, número de doses.

### **3.8 Análise Estatística**

Os dados coletados foram tabulados no software Excel e a análise estatística foi realizada através dos softwares estatísticos R e Graphpad Prism8, utilizando análises descritivas apresentadas por porcentagem e números absolutos, com nível de significância de  $p < 0,05$



## 4 RESULTADOS

Durante o período de estudo um total de 247 doadores de sangue foram recrutados no Hemocentro do Amazonas que apresentaram sorologia positiva para anti-SARS-CoV-2.

### 4.1 Perfil sociodemográfico e grupo sanguíneo e fator Rh dos doadores de sangue

O perfil sociodemográfico dos doadores de sangue incluídos no projeto estão descritos na Tabela 1. Observou-se que a maior frequência de doadores de sangue é do sexo masculino (77,73%). Em relação a faixa etária, observamos a prevalência no intervalo de idade entre 31 a 50 anos (58,30%), seguida de 18 a 30 anos (27,53%) e acima de 50 anos de idade (14,17%). Quanto à autodeclaração racial, predominaram doadores autodeclarados pardos (76,92%). Quanto ao estado civil 49,80% eram casados e 43,32% eram solteiros.

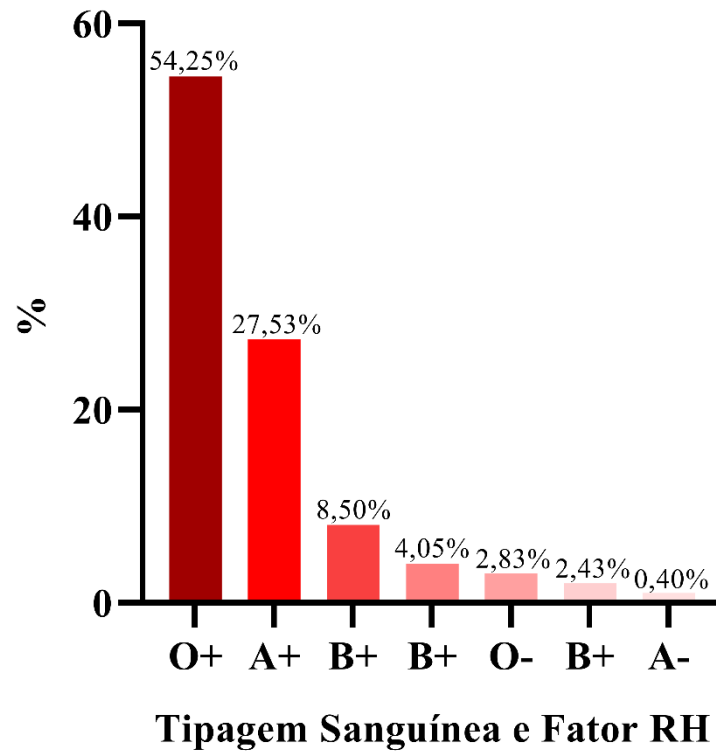
Os nascidos na capital do estado do Amazonas, Manaus, representam 66,40% e os demais locais do interior do estado (19,03%) e eram de outros estados do país (14,57%). Quanto a zona domiciliar de Manaus, os doadores de sangue residem em sua grande maioria, nas zonas norte (21,86%) e oeste (17,81%).

**Tabela 1** - Distribuição das características sociodemográficas dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (n= 247)

Variável	n (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	192 (77,73%)
Feminino	55 (22,27%)
<b>Faixa Etária</b>	
18 – 30	68 (27,53%)
31 – 50	144 (58,30%)
>50	35 (14,17%)
<b>Raça/Cor</b>	
Amarelo (a)	3 (1,21%)
Branco (a)	32 (12,96%)
Negro (a)	22 (8,91%)
Pardo (a)	190 (76,92%)
<b>Estado Civil</b>	

Solteiro (a)	107 (43,32%)
Casado (a)	123 (49,80%)
Divorciado/separado (a)	15 (6,07%)
Viúvo (a)	1 (0,40%)
Não informado	1 (0,40%)
<b>Naturalidade</b>	
Manaus (capital do Amazonas)	164 (66,40%)
Interior do Amazonas	47 (19,03%)
Outro estado	36 (14,57%)
<b>Zona domiciliar de Manaus (AM)</b>	
Centro – oeste	31 (12,55%)
Centro – sul	26 (10,53%)
Leste	37 (14,98%)
Norte	54 (21,86%)
Oeste	44 (17,81%)
Sul	39 (15,79%)
Não informado	16 (6,48%)

**Figura 9** - Frequência do grupo sanguíneo e fator Rh dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021(n= 247)



Com relação ao grupo sanguíneo e o fator Rh observou-se maior prevalência do tipo O+ (54,25%) e a menor frequência AB - (0,40%). Figura 8. Tipagem sanguínea e o fator Rh que predominaram nos doadores de sangue foi O Rh positivo 54,25% e o A Rh positivo (27,53%).

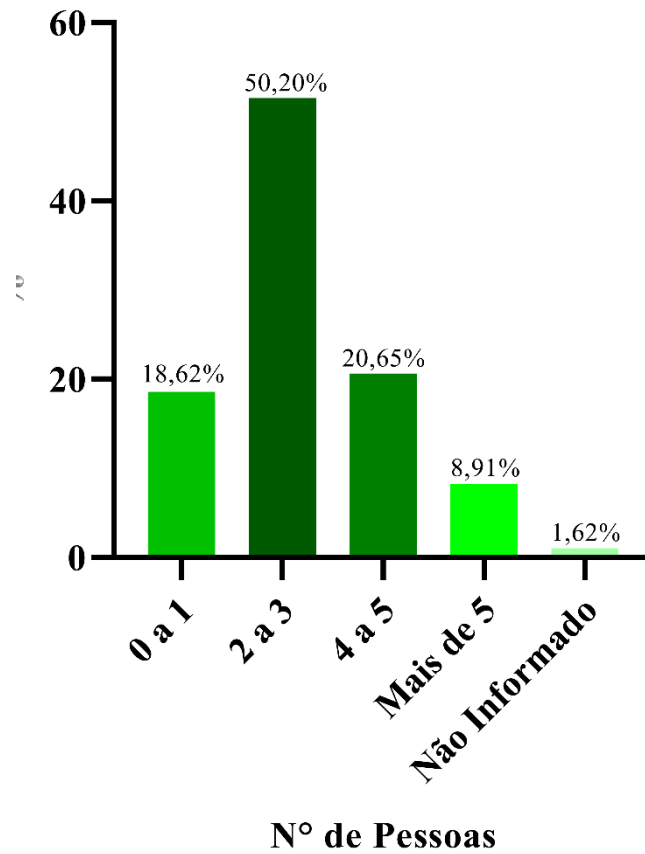
**Tabela 2** - Frequência da escolaridade e ocupação/trabalho dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (n= 247)

Variável	n (%)
<b>Escolaridade</b>	
Ensino fundamental incompleto	5 (2,02%)
Ensino fundamental completo	7 (2,83%)
Ensino médio incompleto	6 (2,43%)
Ensino médio completo	95 (38,46%)
Ensino superior incompleto	42 (17,00%)
Ensino superior completo	90 (36,44%)
Não informado	2 (0,81%)
<b>Ocupação/trabalho</b>	
Autônomo ou empreendedor	36 (14,57%)

Segurança pública, privada ou forças armadas	35 (14,17%)
Saúde ou serviço social	27 (10,93%)
Motorista	20 (8,10%)
Administração ou ciências contábeis	20 (8,10%)
Serviço público	15 (6,07%)
Indústria	15 (6,07%)
Comércio ou vendas	11 (4,45%)
Educação	5 (2,02%)
Outras ocupações	63 (25,51%)

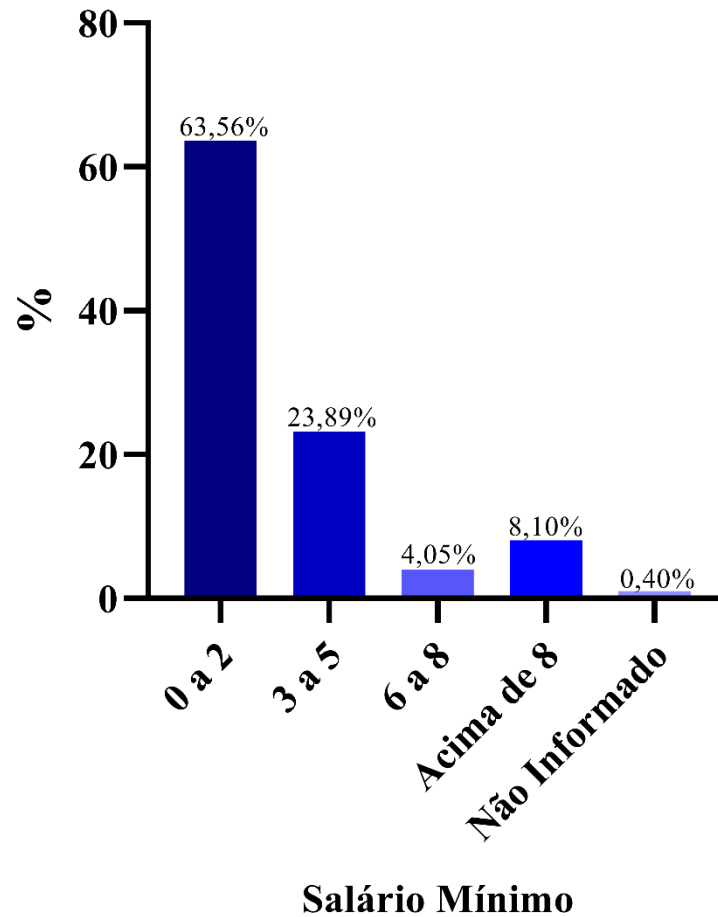
Na Tabela 2 podemos observar que dos 247 doadores de sangue do HEMOAM que participaram do estudo, 38,46% relataram ter o ensino médio completo e na variável ocupação/trabalho os doadores de sangue ficaram em maior concentração, 25,51% em outras ocupações (ocupações não específicas) seguida da categoria autônomo ou empreendedor, 14,57%.

**Figura 10** - Frequência do número indivíduos que residem no mesmo domicílio com os doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021 (n= 247)



Quanto ao número de indivíduos que residem no mesmo domicílio do doador de sangue, metade, 50,20%, relataram que residem com duas ou três pessoas. Figura 9.

**Figura 11** - Frequência da renda salarial dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas 2021, (n= 247)



Quanto a renda mensal dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, observa-se que 63,56% recebem até dois salários mínimos. Figura 10.

#### 4.2 Perfil clínico dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas

Na Tabela 3 estão descritas as manifestações clínicas relatadas pelos doadores de sangue quando tiveram covid-19.

**Tabela 3** - Prevalência das características clínicas (14 sintomas) dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (n= 247)

Manifestações Clínicas	N= 247
------------------------	--------

		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
<b>Inespecíficos</b>	1- Febre	118 (47,77%)	129 (52,23%)
	2 - Calafrios	84 (34,01%)	163 (65,99%)
	3 - Fadiga	91 (36,84%)	156 (63,16%)
	4 - Dores musculares	110 (44,53%)	137 (55,47%)
<b>Respiratório</b>	5-Tosse	70 (28,34%)	177 (71,66%)
	6 - Falta de ar	59 (23,89%)	188 (76,11%)
<b>Neurológico</b>	7- Dor de cabeça	114 (46,15%)	133 (53,85%)
	8 - Perda de paladar	129 (52,23%)	118 (47,77%)
	9 - Perda de olfato	107 (43,32%)	140 (56,68%)
<b>Semelhante a Gripe</b>	10 - Dor de garganta	53 (21,46%)	194 (78,54%)
	11 - Congestão nasal ou coriza	72 (29,15%)	175 (70,85%)
<b>Gastrointestinal</b>	12 - Náusea	41 (16,60%)	206 (83,40%)
	13 - Vômito	19 (7,69%)	228 (92,31%)
	14 - Diarreia	47 (19,03%)	200 (80,97%)

Dos 14 sintomas listados na Tabela 3, perda de paladar (52,23%), febre (47,77%) e dor de cabeça (46,15%) foram os sintomas mais prevalentes. Vale ressaltar que 44,53% relataram dores musculares, e 43,32% reportaram anosmia ou hiposmia (perda total ou parcial do olfato).

**Tabela 4** - Frequência de dias da duração dos sintomas da covid-19 dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021, (N=247)

<b>Duração dos sintomas</b>	
<b>Dias</b>	<b>N= 247 n%</b>
1 a 10	116 (46,96%)
11 a 20	38 (15,38%)
21 a 30	5 (2,02%)
31 a 40	4 (1,62%)
41 a 50	2 (0,81%)
Acima de 50 dias	3 (1,21%)

Não soube informar	79 (31,98%)
--------------------	-------------

Na tabela 4 é possível observar a frequência de dias da duração dos sintomas da covid-19 relatados pelos doadores de sangue do HEMOAM, a prevalência de dias ficou entre 1 a 10 dias (46,96%), uma grande maioria de doadores de sangue não souberam informar por quantos dias apresentaram sintomas (31,98%), no entanto 15,38% dos doadores de sangue relataram apresentarem sintomas de 11 a 20 dias, além disso tivemos doadores de sangue que relataram sentir sintomas após 50 dias.

**Tabela 5** - Frequência do esquema vacinal dos doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, 2021

Vacinas	1 dose	2 doses	n=51 (%)
AstraZeneca/ChAdOx1	5	1	6 (11,76)
CoronaVac	16	28	44 (86,27%)
Pfizer/BNT162b2	1	0	1 (1,96%)
Total	22	29	51 (100%)

A tabela 5 representa o esquema vacinal dos doadores de sangue do HEMOAM que foram imunizados com a vacina contra a covid-19 e a quantidade de doses que receberam. Observamos que 51 doadores de sangue receberam uma ou duas doses da vacina contra a covid-19. A prevalência de doses foi da vacina CoronaVac (86,27%), AstraZeneca (11,76%) e Pfizer (1,96%).



## 5 DISCUSSÃO

Desde sua descoberta em dezembro de 2019, na China, a covid-19 se espalhou rapidamente pelo mundo, afetando diversas populações e sendo considerada a maior pandemia do século XXI. (3) As altas taxas de morbidade e mortalidade destacam a gravidade da doença, durante o período entre 2020 e 2022, quando muitos países experimentaram um número significativo de casos e óbitos relacionados à covid-19. (14) A doença sobrecarregou os sistemas de saúde em muitas partes do mundo, o que exigiu uma resposta urgente para lidar com o grande número de pessoas que necessitavam de cuidados médicos. (25)

É importante destacar a Região Norte do Brasil, em específico o Estado do Amazonas e a sua capital, Manaus, durante o auge da pandemia de covid-19. (58) A falta de oxigênio e os leitos insuficientes evidenciaram a incapacidade do sistema de saúde em lidar com a alta demanda de pessoas infectadas pelo vírus. (40)

É importante mencionar que o Amazonas passou por dois grandes picos de infecções, nos quais Manaus foi particularmente afetada. (138) Nesse contexto, é ressaltado o surgimento de uma VOC do SARS-CoV-2, a variante Gama (P.1), a qual foi associada a uma alta taxa de infecções durante a segunda onda na região, o que coincidiu com a escassez de oxigênio devido à elevada demanda. (139)

Desde o surgimento da covid-19, foram necessários estudos e pesquisas para compreender a transmissão, a manifestação e o tratamento adequado da doença. (79) Ao longo do tempo, constatou-se que a covid-19 pode se manifestar em diferentes níveis de gravidade, além de poder ser assintomática em certos indivíduos. (36) À medida que a pesquisa avançava, tornou-se evidente que a covid-19 pode variar em termos de gravidade dos sintomas. (140) Enquanto alguns indivíduos podem desenvolver formas graves da doença, necessitando de cuidados médicos intensivos, outros podem experimentar sintomas leves ou até serem assintomáticos, ou seja, não apresentarem sinais visíveis da doença. (10)

No início da pandemia houve muitas incertezas de quais realmente eram os sintomas que a doença apresentava, pois estes são muito semelhantes como os de uma gripe ou de um resfriado; e muitos portadores da infecção não apresentavam sintomas, o que contribuía para uma maior disseminação viral. (77)

A fim de compreender os diferentes perfis e características clínicas das pessoas que contraíram a covid-19, foram realizados estudos em várias populações. (65) No entanto poucos estudos abordaram a doença especificamente na população dos doadores de sangue (141), os

quais, durante o início da pandemia, se destacaram como uma população de fácil acesso devido à disponibilidade de informações e de amostras sanguíneas. (80)

A abordagem dos doadores de sangue como um grupo de estudo apresentou diversas vantagens. Além da praticidade na obtenção de informações, essa população também forneceu uma oportunidade valiosa de obter amostras biológicas para análise. (80) Enquanto outras populações enfrentavam desafios decorrentes das medidas não farmacêuticas e do distanciamento social, os doadores de sangue já possuíam um sistema estabelecido para coleta de dados e amostras, o que facilitava o acesso a informações relevantes sobre a doença. (142)

Então, com o intuito de conhecer o perfil epidemiológico, a distribuição dos grupos sanguíneos, as manifestações clínicas e a estimativa de frequência vacinal do ano de 2021 dos doadores de sangue com a apresentação de anticorpos, o presente estudo buscou recrutar doadores de sangue com sorologia reativa para SARS-CoV-2.

Em nosso estudo sobre o perfil epidemiológico dos doadores de sangue no Hemoam, observamos uma predominância de doadores do sexo masculino na faixa etária de 31 a 50 anos, e a maioria era casada. Em um estudo realizado na Jordânia com 1.000 doadores de sangue com sorologia positiva para covid-19, também foi encontrada uma alta prevalência de doadores do sexo masculino, com média de idade de 29 anos, e a maioria também era casada. (143) No entanto um estudo realizado com profissionais de saúde em São Paulo apresentou um perfil epidemiológico diferente, com uma predominância do sexo feminino entre os infectados, o que representou 70% dos casos; e a faixa etária mais afetada foi de 16 a 40 anos. (144)

Grande parte dos doadores de sangue do HEMOAM que participaram do presente estudo são naturais da capital, Manaus, e residem com prevalência na zona norte da cidade, e a maioria convivia com duas a três pessoas. No Rio de Janeiro, mais da metade dos 2.857 doadores de sangue que participaram de um estudo de soroprevalência residiam na capital; e os demais, no interior. (86) No estudo dos doadores de sangue da Jordânia que testaram positivo para covid-19, 13,8%, residiam na zona sul do país. (143) Um estudo realizado no Brasil em 133 cidades verificou a soroprevalência de 25.025 pessoas nos seus domicílios; desses, 7.012 moram com até duas pessoas. (43) Além disso, estudos realizados em moradias em que residem muitas pessoas mostrou que a incidência de infecções por covid-19 foi maior do que naquelas com poucas pessoas. (145,146)

A raça/etnia predominante em nosso estudo foi parda. Nos Estados Unidos, pesquisadores associaram a reatividade de anticorpos contra covid-19 com a etnia dos doadores de sangue; e aqueles que são nativos americanos e negros não hispânicos ou doadores de sangue hispânicos

tiveram uma probabilidade significativamente maior de ter um resultado de teste positivo para covid-19. (147)

A maioria dos doadores de sangue relataram ter o ensino médio completo. Num estudo realizado na Jordânia os doadores de sangue também, em sua maioria (43,4%), tinham o ensino médio completo. (143) A ocupação/trabalho dos doadores de sangue no período em que o estudo foi realizado se mostrou bem diversificada por representarem uma pequena parte da população, abrangendo 25,51% de outras ocupações/trabalhos, seguida das ocupações autônomo e empreendedor, com 14,57%. Num estudo com os profissionais de saúde que tiveram covid-19, realizado no Estado de São Paulo, as categorias de trabalho que tiveram maior prevalência ficaram entre técnico de enfermagem, com 25%, seguida pela categoria da área administrativa, com 21%, o que se diferencia da população do nosso estudo. Isso se deve ao fato de se tratar de ambientes diferentes escolhidos para o estudo. (144).

Outra característica quanto ao perfil desses doadores de sangue foi quanto ao tipo sanguíneo e fator Rh. 54,25% dos doadores de sangue apresentaram o tipo sanguíneo O Rh +; e em segundo lugar o tipo sanguíneo A Rh +. Um estudo realizado na Geórgia com pacientes positivos para covid-19 detectou que a incidência da doença é 1,65 vezes maior em pacientes com o tipo sanguíneo A+ e que a porcentagem (42%) de pacientes transferidos para UTI (unidade de terapia intensiva) foi maior em pacientes com tipo sanguíneo O+, o que mostra uma ligação relevante quanto aos grupos sanguíneos ABO para receptividade, progressão e gravidade da covid-19. (148).

Na Turquia, um maior percentual de pacientes positivos para covid-19 tinha o sangue do tipo A+; e o menor percentual de doentes com covid-19 era do grupo sanguíneo O+, o que sugere que ter o tipo sanguíneo O + pode ser protetor contra a covid-19 e que a o grupo sanguíneo A+ pode ser mais suscetível a ela, no entanto eles concluem que esses fatores não influenciam o curso da doença quanto à mortalidade. (149)

As pessoas com covid-19 podem manifestar uma gama de sintomas, e a infecção pode variar de casos assintomáticos a casos críticos, evoluindo a óbito. Inicialmente as manifestações clínicas da covid-19 eram caracterizadas por uma tríade de sintomas: febre, tosse e falta de ar, mas com o passar do tempo outros sintomas foram sendo acrescentados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) como dor de cabeça, dor de garganta, dores musculares, perda de paladar ou olfato e calafrios. (77,150)

Perda de paladar ou ageusia foi o sintoma prevalente relatado pelos doadores de sangue do HEMOAM. É um sintoma neurológico que em sua maioria se encontra em conjunto com a

perda de olfato (anosmia). (151) A prevalência de perda de paladar é estimada em 30 a 48% na covid-19. (152) Um estudo na Coreia do Sul com 2.000 pacientes demonstrou que 30% deles apresentaram perda de paladar quando tiveram covid-19. (153) É um sintoma que costuma aparecer de quatro a cinco dias depois da infecção; e outros sintomas costumam durar de sete a 14 dias durante a covid-19. (154) A patogênese da perda de paladar não está bem desvendada, no entanto se supõe que danos diretos aos receptores gustativos ocasionados pela infecção do SARS-CoV-2 a células epiteliais e a inflamação subsequente podem ocasionar a perda de paladar. (155)

Além disso, estudos mostram que, mesmo após o período de melhora da doença, indivíduos relatam que continuam sem sentir o sabor dos alimentos, e especialistas têm denominado essa alteração de “covid longa”. (10) Um estudo realizado em toda a Europa mostrou que mesmo pessoas vacinadas ainda continuavam a apresentar a perda de paladar como sintoma quando tiveram covid-19 novamente. (156) Ademais, a perda de paladar oriunda da covid-19 pode ocasionar disfunções no paladar (hipogeusia/ageusia e hipersensibilidade, ou hipersensibilidade e alteração do paladar). Um exemplo dessa possibilidade está em um estudo realizado no Japão com 227 pacientes do hospital Juntendo University Urayasu, que mostrou que pacientes se queixaram de sentir gosto amargo quando comeram doce, mas a prevalência de alteração foi a hipersensibilidade ao sabor salgado. (157)

O segundo sintoma mais citado pelos doadores de sangue do HEMOAM quando tiveram covid-19 foi a febre, que é um sintoma que sinaliza uma resposta do sistema imune a uma infecção causada por microrganismos que produzem substâncias tóxicas que afetam centros termorreguladores. (158) A febre foi uma das características clínicas mais observadas entre adultos, diferentemente das crianças, que não a apresentavam como primeiro sintoma da covid-19. (159) Apesar de o sintoma febre ser um dos prevalentes na covid-19, o percentual desse sintoma é menor comparado a infecções causadas por outros coronavírus: SARS-CoV, 99%; e MERS-CoV, 77%. (160,161)

A dor de cabeça (cefaleia) foi o terceiro sintoma mais citado em nosso estudo. De acordo com a literatura, metade dos indivíduos com covid-19 apresentam dor de cabeça; é um dos sintomas neurológicos mais comuns da covid-19, sendo mais frequente em indivíduos jovens, e geralmente a dor de cabeça vem acompanhada de anosmia e ageusia. Essa dor de cabeça ocorre principalmente no início da infecção e é bilateral de fase moderada a grave. Além disso, pode persistir além da fase aguda, porém há uma melhora ao longo do tempo. (162–165)

A duração dos sintomas dos doadores de sangue do nosso estudo se mostrou longa; tivemos aqueles que relataram continuar a apresentar sintomas mesmo após dez dias da infecção; e tivemos outros que relataram sentir sintomas após 50 dias da infecção. Esses resultados se mostram semelhantes a estudos que apontam que existem pessoas que, mesmo após quatro semanas da infecção, continuam a apresentar sintomas; especialistas denominaram essa alteração de “covid longa” ou “síndrome pós-covid-19”. (166)

A covid longa ainda é pouco compreendida, mas o que se sabe é que ela pode afetar qualquer nível de gravidade da covid-19, desde níveis mais leves até níveis críticos. (167) Vários sintomas podem persistir após um tempo, mas os mais comuns são a fadiga e a dispneia. (168)

Um estudo feito na Suíça com jovens que tiveram covid-19 verificou que após 45 dias da infecção eles apresentaram uma capacidade reduzida pulmonar, o que pode significar sequelas da covid-19 que causam assim dispneia por mais tempo. (169)

Poucos ou quase nulos achados sobre manifestações clínicas em populações de doadores de sangue na literatura são encontrados. Nosso estudo buscou conhecer essas manifestações clínicas corroborando com a maioria dos estudos que retratam sobre os sintomas da covid-19, da qual, por se tratar de uma infecção que afeta principalmente o trato respiratório, a maioria dos sintomas se restringem a sintomas muito parecidos com os da gripe. (64,141,170).

É um caminho eficiente de controlar casos de covid-19 é pela vacinação, o que evita mortes e ameniza o quadro de sintomas. (136) No Amazonas as primeiras doses aplicadas iniciaram no dia 18 de janeiro de 2021. Os grupos prioritários foram os idosos, os profissionais de saúde, os indígenas aldeados e as pessoas com deficiência. (171) No final de 2020 e início de 2021 houve rápido espalhamento da variante de preocupação (VOC), denominada Gama (P.1), uma variante considerada de alta transmissibilidade se comparada com as linhagens anteriores, o que contribuiu para o exponencial crescimento de casos de infecções e consequentemente de óbitos, que ocorreram também pela escassez de oxigênio. (60)

AstraZeneca, CoronaVac e Pfizer foram as primeiras vacinas disponíveis para aplicação (imunização) na população amazonense. Essas vacinas tinham na época o regime de duas doses. (40,139). Uma pequena parte dos doadores de sangue do nosso estudo recebeu alguma dose das vacinas AstraZeneca, CoronaVac ou Pfizer entre uma e duas doses de vacina contra covid-19.

Nos Estados Unidos as primeiras vacinas aprovadas para uso na população foram Pfizer, Moderna, Novavax e Janssen, tendo como prioridade as vacinas Pfizer e Moderna, devido às suas tecnologias de mRNA, e os profissionais da saúde e os idosos foram os grupos prioritários.

(172) Na Itália e na África do Sul as primeiras vacinas a serem aplicadas na população foram Pfizer e Janssen e buscaram vacinar de acordo com as faixas etárias e ir avançando gradualmente dos mais velhos para os mais novos; e na Índia as vacinas aplicadas foram produzidas em âmbito local: Covishield, Covaxin, e Sputnik V, que foram as vacinas aplicadas inicialmente. (173)

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos avanços de diversos estudos epidemiológicos, atualmente temos uma perspectiva esclarecida em relação à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, que causa a covid-19. Os principais sintomas referentes à infecção são conhecidos clinicamente, bem como os seus respectivos tratamentos e níveis de gravidade.

Dessa forma, é possível concluir com nosso estudo os seguintes tópicos:

De acordo com os resultados epidemiológicos apresentados, observamos que houve uma prevalência de doadores do sexo masculino, com idades entre 31 e 50 anos. A zona norte foi a área com maior concentração de doadores de sangue no estudo; e o tipo sanguíneo O+ apresentou o maior índice. A maioria dos doadores é natural do Amazonas e de Manaus, vivendo com até três pessoas. O nível educacional prevalente foi o ensino médio completo; e as ocupações abrangiam uma variedade de áreas, sendo a categoria de autônomo e de empreendedor a segunda mais comum durante o período do estudo. A maioria dos doadores de sangue se considerava parda, e quase metade era casada.

Em relação à descrição clínica, os doadores de sangue geralmente apresentaram uma infecção de covid-19 com níveis leves a moderados. Os sintomas prevalentes foram perda de paladar, febre e dor de cabeça. O que se mostrou diferenciado foi a duração de dias de sintomas, visto que praticamente todos os sintomas que esses doadores de sangue disseram apresentar ultrapassaram a quantidade de dias que normalmente a covid-19 dura; tivemos um número pequeno de doadores de sangue que relataram sentir sintomas mesmo após 50 dias, um resultado que indica uma possível condição de covid-19 longa.

No que diz respeito ao esquema vacinal, o estudo encontrou limitações devido ao período em que foi realizado, que coincidiu com o início da vacinação, que priorizou principalmente pessoas idosas. No entanto foi observado que a maioria dos doadores de sangue recebeu a vacina CoronaVac, seguindo o esquema de duas doses.

Os resultados deste estudo estão sujeitos a algumas limitações. Uma delas é por ser um estudo baseado em autorrelatos dos doadores de sangue, portanto estes poderiam não lembrar com precisão na hora da entrevista os sintomas clínicos que apresentaram, quando estavam com covid-19, nem por quantos dias exatamente podem tê-los apresentado.

Portanto, nosso estudo contribuiu com dados do perfil epidemiológico e características clínicas do novo coronavírus, em uma amostragem pequena de doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas, durante um período crítico da pandemia da covid-19, compreendido entre 2020 e 2021. Esses dados podem auxiliar na compreensão dos padrões da doença nessa população específica e fornecer *insights* para o monitoramento e o controle da pandemia. No entanto é importante considerar que mais pesquisas são necessárias para abranger uma amostra maior e diversificada, a fim de obter uma visão mais abrangente dos efeitos da covid-19 na população.



## 7 REFERÊNCIAS

1. Mulabbi EN, Tweyongyere R, Byarugaba DK. The history of the emergence and transmission of human Coronaviruses. *Onderstepoort J Vet Res.* 2021;88(1):1–8.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Mar 10;17(3):181–92. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
3. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and sars-cov-2. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):549–56.
4. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449–58.
5. Bauch CT, Oraby T. Assessing the pandemic potential of MERS-CoV. *Lancet* [Internet]. 2013 Aug;382(9893):662–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613615044>
6. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359–86.
7. Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Singh SK. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res.* 2020;21(1).
8. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020;287(17):3633–50.
9. Buss LF, Buss LF, Jr CAP, Abraham CMM, Jr AM, Salomon T, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science (80- ).* 2020;9728(December):1–9.
10. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:1–18.
11. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet (London, England).* 2022;399(10335):1618–24.

12. Cunningham; JDADMBCH, McIntosh; DHMSHLMK, Tyrrell. DAJ. Histones-Animal and Vegetable. *Nature*. 1968;220:1968.
13. Virology: Coronaviruses. *Nature*. 1968;220(5168):650.
14. Corman VM, Lienau J, Witzentrath M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Internist*. 2019;60(11):1136–45.
15. Van Der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368–73.
16. Chen B, Tian E-K, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 Dec 10;5(1):89. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41392-020-0190-2>
17. Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease. *Viruses* [Internet]. 2021;13(2):1–25. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/202>
18. Khalil OAK, Khalil S da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med* [Internet]. 2020 Dec 10;99(5):473–9. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595>
19. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9366):1319–25.
20. Zhong NS, Wong GWK. Epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): Adults and children. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2004 Dec;5(4):270–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054204000806>
21. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;109(March):102434. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
22. Hon KL, Leung KKY, Leung AKC, Sridhar S, Qian S, Lee SL, et al. Overview: The history and pediatric perspectives of severe acute respiratory syndromes: Novel or just like SARS. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7):1584–91.
23. Kraaij-Dirkzwager M, Timen A, Dirksen K, Gelinck L, Leyten E, Groeneveld P, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, May 2014. *Eurosurveillance*. 2014;19(21).
24. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses*. 2018;10(2).

25. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85–100.
26. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
27. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10(November):587269. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33324574>
28. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450–2.
29. Nogueira JVD, Silva CM da. Conhecendo a Origem Do Sars-Cov-2 ( Covid 19 ). *Rev Saaúde e Meio Ambient - RESMA*. 2020;2(Covid 19):115–24.
30. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
31. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*. 2019;11(3).
32. Pereira A, Tomé da Cruz KA, Sousa Lima P. PRINCIPAIS ASPECTOS DO NOVO CORONAVÍRUS SARS-CoV-2: UMA AMPLA REVISÃO. *Arq do Mudi*. 2021;25(1):73–90.
33. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-guirao L, Appel C, Gavrillov D, Hasell J, et al. Coronavirus Pandemic ( COVID-19 ). 2023;1–6.
34. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The covid-19 pandemic: A global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549–57.
35. The Lancet. India under COVID-19 lockdown. *Lancet*. 2020;395(10233):1315.
36. Amawi H, Abu Deiab GI, A Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv*. 2020;11(4):245–68.
37. de Souza WV, Martelli CMT, de Santana Cabral Silva AP, de Souza Maia LT, Braga MC, Bezerra LCA, et al. The first hundred days of COVID-19 in Pernambuco State, Brazil: Epidemiology in historical context. *Cad Saude Publica*. 2020;36(11).
38. Barros Neiva M, Carvalho I, Filho SC, Barbosa-Junior F, Andrade Bernardi F, Lara T,

- et al. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Brazil: the emerging epicenter of COVID-19 pandemic. *J Brazilian Soc Trop Med* [Internet]. 2020;2020. Available from: [www.scielo.br/rsbmt](http://www.scielo.br/rsbmt)[www.rsbmt.org.br](http://www.rsbmt.org.br)
39. Neiva MB, Carvalho I, Filho EDSC, Barbosa-Junior F, Bernardi FA, Sanches TLM, et al. Brazil: The emerging epicenter of COVID-19 pandemic. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1–8.
  40. Orellana JDY, da Cunha GM, Marrero L, Horta BL, da Costa Leite I. Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic. *Cad Saude Publica*. 2020;36(7):1–8.
  41. Constant B. Boletim diário covid-19 no amazonas 6/5/2022. 2022;
  42. Monteiro Xavier, Daniel Salgado, Mazzari, Alan Sérgio TR. Epidemiologia da COVID-19 no Amazonas, Brasil. *BEPA, Bol epidemiol paul* [Internet]. 2020;17(201):2–19. Available from: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-881993>
  43. Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(11):e1390–8.
  44. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;2020(January):19–21.
  45. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8.
  46. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic. *Cells*. 2021;10(4):821.
  47. Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib R. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Psychiatry Res*. 2020;(January):293.
  48. Hosoki K, Chakraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):285–99.
  49. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Since January 2020 Elsevier has created a

- COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
50. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Gene Reports*. 2020;19(January):1–6.
  51. Sars-cov- N. Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization. 2022. p. 1–13.
  52. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 variants of concern. *Yonsei Med J*. 2021;62(11):961–8.
  53. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. *World Heal Organ* [Internet]. 2022;(August):1–33. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
  54. PHE PHE. Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01 Technical Briefing 3. *GovUk* [Internet]. 2020;(December):1–11. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
  55. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* [Internet]. 2021;592(7854):438–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>
  56. Ek S-. Correspondence mutation reduces antibody neutralisation participants on the basis of their. *Elsevier*. :283–4.
  57. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 variant in travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1243–5.
  58. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, Corado A de L, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(7):1230–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>
  59. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397(10273):452–5.

60. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Sage. 2021;(April):1–50.
61. Thakur V, Ratho RK.OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *J Med Virol*. 2022;94(5):1821–4.
62. Ren S-Y, Wang W-B, Gao R-D, Zhou A-M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases*. 2022;10(1):1–11.
63. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10323):437–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00017-4)
64. Kim MK, Lee B, Choi YY, Um J, Lee KS, Sung HK, et al. Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37(3):6–10.
65. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.
66. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of sars-cov-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79.
67. Li P, Xie M, Zhang W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of coronavirus disease 2019 infection in 9 pregnant women: a retrospective review of medical records. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):955–6.
68. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.
69. Tang NLS, Chan PKS, Wong CK, To KF, Wu AKL, Sung YM, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(12):2333–40.
70. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection of Human Ciliated Airway Epithelia: Role of Ciliated Cells in Viral Spread in the Conducting Airways of the Lungs. *J Virol*. 2005;79(24):15511–24.
71. Djomkam ALZ, Olwal CO, Sala TB, Paemka L. Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry

- Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Front Oncol.* 2020;10:271–80.
72. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med.* 2020;24(12):6558–70.
  73. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, Krill KL, Korbitz PM, Gallagher JP, et al. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(11):2005–11.
  74. Irmak E. COVID-19 disease severity assessment using CNN model. *IET Image Process.* 2021;15(8):1814–24.
  75. Chen CH, Lin SW, Shen CF, Hsieh KS, Cheng CM. Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of Change and Implications for Patient Outcomes. *Diagnostics.* 2022;12(2):1–16.
  76. Aydin S, Benk IG, Geckil AA. May viral load detected in saliva in the early stages of infection be a prognostic indicator in COVID-19 patients? *J Virol Methods [Internet].* 2021;294(May):114198. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114198>
  77. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr [Internet].* 2021 Apr 26;133(7–8):377–82. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00508-020-01760-4>
  78. Zhu X, Yuan W, Shao J, Huang K, Wang Q, Yao S, et al. Risk factors for mortality in patients over 70 years old with COVID-19 in Wuhan at the early break: retrospective case series. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–9.
  79. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection [Internet].* 2021;49(2):233–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>
  80. Weidner L, Nunhofer V, Jungbauer C, Hoeggerl AD, Grüner L, Grabmer C, et al. A soroprevalência do anticorpo total anti-SARS-CoV-2 é maior em doadores de sangue austríacos mais jovens. *Infection [Internet].* 2021;49(6):1187–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01639-0>
  81. Fischer B, Knabbe C, Vollmer T. SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in blood donors located in three different federal states, Germany, March to June 2020. *Eurosurveillance.*

- 2020;25(28).
82. Chang L, Hou W, Zhao L, Zhang Y, Wang Y, Wu L, et al. The Prevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 Among Blood Donors in China. *SSRN Electron J.* 2020;
  83. Davis G, York AJ, Bacon WC, Lin SC, McNeal MM, Yarawsky AE, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in Cincinnati Ohio USA from August to December 2020. *PLoS One.* 2021;16(7 July).
  84. Di Stefano M, Sarno M, Faleo G, Farhan Mohamed AM, Lipsi MR, De Nittis R, et al. Low Prevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 and Undetectable Viral Load in Seropositive Blood Donors from South-Eastern Italy. *Acta Haematol.* 2021;144(5):580–4.
  85. Uyoga S, Adetifa IMO, Karanja HK, Nyagwange J, Tuju J, Wanjiku P, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. *Science* (80- ). 2020;
  86. L AF, CL S, SOG M, ACMP L, RA M, VG V, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2020;54:69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638883/>
  87. Bryan A, Pepper G, Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, et al. Performance characteristics of the abbott architect sars-cov-2 igg assay and seroprevalence in Boise, Idaho. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8).
  88. Younas A, Waheed S, Khawaja S, Imam M, Borhany M, Shamsi T. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among healthy blood donors in Karachi, Pakistan. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(6).
  89. Berger M. Blood product safety. *Nat Clim Chang.* 2013;3(7):606–7.
  90. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood.* 2019;133(17):1854–64.
  91. Ciotti M, Benedetti F, Zella D, Angeletti S, Ciccozzi M, Bernardini S. SARS-CoV-2 Infection and the COVID-19 Pandemic Emergency: The Importance of Diagnostic Methods. *Chemotherapy.* 2021;66(1–2):17–23.
  92. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 2020;14(4):3822–35.
  93. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2021;538:226–30. Available from:



- <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.069>
94. Asgharzadeh M, Valiollahzadeh MR, Mahdavi Poor B, Samadi Kafil H, Asgharzadeh V, Vegari A, et al. Laboratory Diagnosis of COVID-19. *Clin Pulm Med* [Internet]. 2020 Sep;27(5):148–53. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CPM.0000000000000374>
  95. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(January):497–506.
  96. Long MJC, Aye Y. Science’s Response to CoVID-19. *ChemMedChem*. 2021;16(15):2288–314.
  97. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(22):2249–51.
  98. Kabir MA, Ahmed R, Iqbal SMA, Chowdhury R, Paulmurugan R, Demirci U, et al. Diagnosis for COVID-19: current status and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2021;21(3):269–88. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1894930>
  99. Floriano I, Silvinato A, Bernardo WM, Reis JC, Soledade G. Accuracy of the polymerase chain reaction (PCR) test in the diagnosis of acute respiratory syndrome due to coronavirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras*. 2021;66(7):880–8.
  100. Padhye NS. Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19. *medRxiv*. 2020;
  101. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2020;20(5):453–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
  102. Huang WE, Lim B, Hsu CC, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Biotechnol*. 2020;13(4):950–61.
  103. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Olynikov MD, Blomberg R, Bajwa N, et al. HHS Public Access. 2021;20(5):593–605.
  104. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, et al. Comparison of rapid antigen tests for covid-19. *Viruses*. 2020;12(12):1–8.
  105. 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):2988–91.

106. Osterman A, Baldauf HM, Eletreby M, Wettengel JM, Afridi SQ, Fuchs T, et al. Evaluation of two rapid antigen tests to detect SARS-CoV-2 in a hospital setting. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2021;210(1):65–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00430-020-00698-8>
107. Gupta R, Kazi TA, Dey D, Ghosh A, Ravichandiran V, Swarnakar S, et al. CRISPR detectives against SARS-CoV-2: a major setback against COVID-19 blowout. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2021;105(20):7593–605. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11583-6>
108. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos DA, Libra M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(6):1–23.
109. Safari F, Afarid M, Rastegari B, Borhani-Haghighi A, Barekati-Mowahed M, Behzad-Behbahani A. CRISPR systems: Novel approaches for detection and combating COVID-19. *Virus Res* [Internet]. 2021;294(November 2020):198282. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198282>
110. Hillary VE, Ignacimuthu S, Ceasar SA. Potential of CRISPR/Cas system in the diagnosis of COVID-19 infection. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2021;21(11):1179–89. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1970535>
111. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2020;38(7):870–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4>
112. Azhar M, Phutela R, Kumar M, Ansari AH, Rauthan R, Gulati S, et al. Rapid and accurate nucleobase detection using FnCas9 and its application in COVID-19 diagnosis. *Biosens Bioelectron*. 2021;183.
113. Das Mukhopadhyay C, Sharma P, Sinha K, Rajarshi K. Recent trends in analytical and digital techniques for the detection of the SARS-Cov-2. *Biophys Chem* [Internet]. 2021;270(December 2020):106538. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2020.106538>
114. Khan J, Asoom LI Al, Khan M, Chakrabartty I, Dandoti S, Rudrapal M, et al. Evolution of RNA viruses from SARS to SARS-CoV-2 and diagnostic techniques for COVID-19: a review. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* [Internet]. 2021;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00150-7>
115. Ding X, Yin K, Li Z, Liu C. All-in-One Dual CRISPR-Cas12a (AIOD-CRISPR) Assay:

- A Case for Rapid, Ultrasensitive and Visual Detection of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 and HIV virus. *bioRxiv*. 2020;2020.03.19.998724.
116. Aralis Z, Rauch JN, Audouard M, Valois E, Lach RS, Solley S, et al. CREST, a Cas13-Based, Rugged, Equitable, Scalable Testing (CREST) for SARS-CoV-2 Detection in Patient Samples. *Curr Protoc*. 2022;2(2):1–18.
  117. Rauch JN, Valois E, Solley SC, Braig F, Lach RS, Audouard M. A Scalable , Easy-to-Deploy Protocol for Cas13-Based Detection. *J Clin Microbiol*. 2021;(March):1–8.
  118. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(7):981–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.001>
  119. Carter LJ, Garner L V., Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):591–605.
  120. Mahmoudinobar F, Britton D, Montclare JK. Protein-based lateral flow assays for COVID-19 detection. *Protein Eng Des Sel*. 2021;34:1–10.
  121. Hsiao WWW, Le TN, Pham DM, Ko HH, Chang HC, Lee CC, et al. Recent advances in novel lateral flow technologies for detection of COVID-19. *Biosensors*. 2021;11(9):1–26.
  122. Andryukov BG. Six decades of lateral flow immunoassay: From determining metabolic markers to diagnosing covid-19. *AIMS Microbiol*. 2020;6(3):280–304.
  123. Guedez-López GV, Alguacil-Guillén M, González-Donapetry P, Bloise I, Tornero-Marin C, González-García J, et al. Evaluation of three immunochromatographic tests for rapid detection of antibodies against SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2289–97.
  124. Aly M, Elrobh M, Alzayer M, Aljuhani S, Balkhy H. Occurrence of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) across the Gulf Corporation Council countries: Four years update. *PLoS One*. 2017;12(10).
  125. Wu JL, Tseng WP, Lin CH, Lee TF, Chung MY, Huang CH, et al. Four point-of-care lateral flow immunoassays for diagnosis of COVID-19 and for assessing dynamics of antibody responses to SARS-CoV-2. *J Infect* [Internet]. 2020;81(3):435–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.023>
  126. Machado BAS, Hodel KVS, Barbosa-Júnior VG, Soares MBP, Badaró R. The main molecular and serological methods for diagnosing covid-19: An overview based on the

- literature. *Viruses*. 2021;13(1):1–36.
127. Lijia S, Lihong S, Huabin W, Xiaoping X, Xiaodong L, Yixuan Z, et al. Serological chemiluminescence immunoassay for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):2–7.
  128. Cinquanta L, Fontana DE, Bizzaro N. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? *Autoimmun Highlights*. 2017;8(1).
  129. Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. Vol. 7, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer US; 2022.
  130. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* [Internet]. 2020;586(7830):516–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
  131. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. Covid-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design. *ACS Nano*. 2020;14(10):12522–37.
  132. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. 2021;325(13):2021–3.
  133. Dai L, Gao L, Tao L, Hadinegoro SR, Erkin M, Ying Z, et al. Efficacy and Safety of the RBD-Dimer-Based Covid-19 Vaccine ZF2001 in Adults. *N Engl J Med*. 2022;386(22):2097–111.
  134. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172–83.
  135. Khobragade A, Bhate S, Ramaiah V, Deshpande S, Giri K, Phophle H, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): the interim efficacy results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in India. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10332):1313–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00151-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00151-9)
  136. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021;41(6):1037–51.
  137. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(10):626–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>
  138. Prete CA, Buss LF, Buccheri R, Abraham CMM, Salomon T, Crispim MAE, et al. Reinfection by the SARS-CoV-2 Gamma variant in blood donors in Manaus, Brazil. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022;22(1):1–8. Available from:

- <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07094-y>
139. Nuno R. Faria, Thomas A. Mellan, Charles Whittaker IMC, Darlan da S. Candido, Swapnil Mishra, Myuki A. E. Crispim FCSS, Iwona Hawryluk, John T. McCrone, Ruben J. G. Hulswit LAMF, Mariana S. Ramundo, Jaqueline G. de Jesus, Pamela S. Andrade TMC, Giulia M. Ferreira, Camila A. M. Silva, Erika R. Manuli, Rafael H. M. Pereira, Pedro S. Peixoto, Moritz U. G. Kraemer, Nelson Gaburo Jr., Cecilia da C. Camilo, Henrique Hoeltgebaum, William M. Souza, Esmenia C. Rocha, Leandro M. de Souza, Mariana C. de Pi J do PS, Danielle A. G. Zauli, Alessandro C. de S. Ferreira, Ricardo P. Schnekenberg, Daniel J. Laydon, Patrick G. T. Walker, Hannah M. Schlüter, Ana L. P. dos Santos MSV, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* (80- ). 2021;372(May):815–21.
  140. Murat S, Dogruoz Karatekin B, Icagasioglu A, Ulasoglu C, İçten S, Incealtin O. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2021;190(3):913–7.
  141. Ghamdi F Al, Naqvi S, Alabassi FA, Alhayyani S, Baig MR, Kumar V, et al. Alterations in Clinical Characteristics of Blood Donors Post COVID-19 Recovery. *Curr Pharm Des.* 2022;28(12):981–92.
  142. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):656–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
  143. Elnasser Z, Obeidat H, Amarin Z, Alrabadi N, Jaradat A, Alomar D, et al. Prevalence of COVID-19 among blood donors. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(41):e27537.
  144. Bai X, Lu Z, Bai EX. Clinical features of COVID-19 by SARS-CoV-2 Gamma variant: A prospective cohort study of vaccinated and unvaccinated healthcare worker. 2022;84(September 2021):262–5.
  145. von Seidlein L, Alabaster G, Deen J, Knudsen J. Crowding has consequences: Prevention and management of COVID-19 in informal urban settlements. *Build Environ.* 2021;188(October 2020).
  146. Leece P, Whelan M, Costa AP, Daneman N, Johnstone J, McGeer A, et al. Nursing home crowding and its association with outbreak-associated respiratory infection in Ontario, Canada before the COVID-19 pandemic (2014–19): a retrospective cohort study. *Lancet Heal Longev.* 2023;4(3):e107–14.

147. Vassallo RR, Bravo MD, Dumont LJ, Hazegh K, Kamel H. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in US blood donors. *medRxiv*. 2020;1–19.
148. Ratiani L, Sanikidze T V., Ormotsadze G, Pachkoria E, Sordia G. Role of ABO Blood Groups in Susceptibility and Severity of COVID-19 in the Georgian Population. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(4):487–90.
149. Solmaz İ, Araç S. ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):2–5.
150. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020;81(1):1–9.
151. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787.
152. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1621–31.
153. Abduljabbar T, Alhamdan RS, Al Deeb M, Alaali KA, Vohra F. Association of Salivary Content Alteration and Early Ageusia Symptoms in COVID-19 Infections: A Systematic Review. *Eur J Dent*. 2020;14(Supl 1):S152–8.
154. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, Barbosa DAM, Gomes AL do V, Galindo LCM, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2021;42(2).
155. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett*. 2021;748(October 2020).
156. Vaira LA, De Vito A, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Mayo-Yañez M, Calvo-Henrìquez C, et al. New Onset of Smell and Taste Loss Are Common Findings Also in Patients With Symptomatic COVID-19 After Complete Vaccination. *Laryngoscope*. 2022;132(2):419–21.
157. Nanjo Y, Okuma T, Kuroda Y, Hayakawa E, Shibayama K, Akimoto T, et al. Multiple Types of Taste Disorders among Patients with COVID-19. *Intern Med*. 2022;61(14):2127–34.
158. Plaza JJG, Hulak N, Zhumadilov Z, Akilzhanova A. Fever as an important resource for infectious diseases research. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):97–102.
159. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira

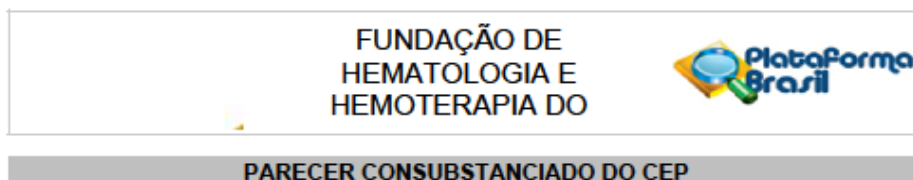
- T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7–8):377–82.
160. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49(January):129–33.
161. Lam CWK, Chan MHM, Wong CK. Severe acute respiratory syndrome: clinical and laboratory manifestations. *Clin Biochem Rev [Internet].* 2004;25(2):121–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458712><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1904416>
162. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, Harriott AM, García-Azorín D, Labastida-Ramirez A, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain [Internet].* 2022;23(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01450-8>
163. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache.* 2020;60(8):1806–11.
164. Sampaio Rocha-Filho PA. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache.* 2022;62(6):650–6.
165. dos Anjos de Paula RC, de Maria Frota Vasconcelos T, da Costa FBS, de Brito LA, Torres DM, Moura AEF, et al. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study. *Mol Neurobiol [Internet].* 2021;58(9):4487–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02430-w>
166. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Auckl) [Internet].* 2021;53(10):737–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
167. Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, Akashi M, Osanai Y, Tanaka K, et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):4–6.
168. Van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, Van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: A systematic review. *Fam Pract.* 2022;39(1):159–67.
169. Swigris JJ, Streiner DL, Brown KK, Belkin A, Green KE, Wamboldt FS, et al. Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.*

- 2014;108(1):181–8.
170. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 2021;67(3):255–66.
  171. Orellana JDY, da Cunha GM, Marrero L, da Costa Leite I, Domingues CMAS, Horta BL. Changes in the pattern of COVID-19 hospitalizations and deaths after substantial vaccination of the elderly in Manaus, Amazonas State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2022;38(5):1–14.
  172. Goyal L, Zapata M, Ajmera K, Chaurasia P, Pandit R, Pandit T. A Hitchhiker’s Guide to Worldwide COVID-19 Vaccinations: A Detailed Review of Monovalent and Bivalent Vaccine Schedules, COVID-19 Vaccine Side Effects, and Effectiveness Against Omicron and Delta Variants. *Cureus*. 2022;14(10).
  173. Yang M, Shi L, Chen H, Wang X, Jiao J, Liu M, et al. Comparison of COVID-19 Vaccine Policies in Italy, India, and South Africa. *Vaccines*. 2022;10(9).



## 8 ANEXO

### 8.1 Parecer de submissão ao Comitê de Ética



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Monitoramento de casos de reinfecção por COVID-19

**Pesquisador:** Ester Cerdeira Sabino

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 39790920.9.0000.0009

**Instituição Proponente:** Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.435.970

##### Apresentação do Projeto:

Existe uma preocupação crescente sobre quão duradoura é a resposta imunológica a este vírus. Até o momento as evidências apoiam o desenvolvimento da imunidade funcional, ou seja, seus anticorpos podem diminuir, mas a memória imunológica aumenta a produção de anticorpos ao reencontrar o vírus. Entretanto a única maneira de saber se ela é duradoura ou não, é pelo seguimento de indivíduos com infecção passada ao longo do tempo. Outro grande ponto de interrogação aqui se refere as pessoas que foram infectadas e não desenvolveram sintomas, ou que tiveram infecções muito leves (parcela considerável dos doadores de sangue). Nesse grupo de indivíduos ainda não está claro se o sistema imunológico foi suficientemente "estimulado" para induzir uma resposta de longa duração e se teriam proteção suficiente para evitar doenças graves. Dessa forma, é de extrema importância, monitorar casos de reinfecções baseada no aumento da sororeatividade e/ou títulos de anticorpos e suas consequências tanto no desenvolvimento de novos sintomas da doença como em sua transmissão. Metodologia: Este estudo, de coorte prospectivo, será realizado em Manaus no Hemocentro do Amazonas (Hemoam), em doadores de sangue que doaram pelo menos duas vezes no ano de 2020 e que apresentarem passado sorológico reativo para SARS-CoV-2 em um dos exames sorológicos. Serão incluídos 500 doadores de sangue, que consentirem sua participação e que terão acompanhamento mensal por um período de 6 meses.

**Endereço:** Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.435.970

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral:

Subsidiar as autoridades de Saúde na investigação de casos de reinfecção de COVID-19 e as consequências tanto no desenvolvimento de novos sintomas da doença como em sua transmissão.

Objetivos específicos:

- 1) Monitorar ao longo do tempo doadores de sangue com resultado sorológico prévio reativo e investigar casos de reinfecção com base na reatividade ou aumento dos títulos de anticorpos em teste sorológico para SARS-CoV-2.
- 2) Descrever a dinâmica de anticorpos contra SARS-CoV-2 e estimar a proporção de pacientes que sororrevertem ao longo do tempo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os voluntários não serão submetidos a qualquer forma de intervenção experimental envolvendo drogas ou vacinas. Os riscos a que os voluntários estarão submetidos são mínimos. Há riscos inerentes à punção venosa, que raramente podem causar dor, hiperemia local ou um pequeno hematoma, além da quebra de confidencialidade dos pacientes participantes.

Benefícios:

Os participantes da pesquisa poderão ter acesso e será fornecido o resultado sorológico bem como o acompanhamento sorológico durante sua participação no estudo, conforme cronograma. Não haverá outros benefícios diretos ao paciente, mas o estudo proporcionará avanço na compreensão da dinâmica da infecção por SARS-CoV-2.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este estudo, de coorte prospectivo, será realizado em Manaus no Hemocentro do Amazonas (Hemoam), em doadores de sangue que doaram pelo menos duas vezes no ano de 2020 e que apresentarem passado sorológico reativo para SARS-CoV-2 em um dos exames sorológicos. Serão incluídos 500 doadores de sangue que doaram pelo menos duas vezes no ano de 2020 e que apresentarem passado sorológico reativo para SARS-CoV-2 em um dos exames sorológicos. Os indivíduos que consentirem sua participação terão acompanhamento mensal por um período de 6 meses, que consistirão em uma visita de inclusão (V1) e 3 visitas de seguimento (V2, V3, V4). Também serão realizados 3 contatos por mensagem de WhatsApp (C1, C2, C3). As amostras de todos os doadores de repetição serão testadas para SARS-CoV-2, como parte de outro estudo que já está em andamento. Aqueles que apresentarem sororeversão (resultado sorológico negativo

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.435.970

após teste prévio positivo) ou sororeatividade (resultado sorológico positivo nos dois testes ou só no segundo teste) serão convidados a participar do estudo. Após a avaliação dos critérios de elegibilidade e fornecimento de consentimento informado, o participante será acompanhado mensalmente por um período de 6 meses. Isso ocorrerá da seguinte forma: Uma visita de inclusão (V1) e 3 visitas de seguimento ao hemocentro (V2, V3, V4). Também será realizado 3 contatos por mensagem de WhatsApp (C1, C2, C3). Procedimentos: A cada dois meses, amostra de sangue para teste

sorológico serão coletadas assim como amostra de saliva para pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR. Além disso, dados clínicos em relação a sintomas da doença e contato prévio com indivíduos doentes ou com diagnóstico de COVID-19 serão extraídos mensalmente. Na visita de inclusão, será coletado swab nasal para realização da pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR. Também iremos coletar dados demográficos e dados clínicos mais detalhados como, diagnóstico prévio de COVID-19; sintomas desde a última doação; histórico de algum familiar diagnosticado com COVID-19; contato íntimo com alguém doente; doença sintomática previa; necessidade de internação caso tenha ficado doente. Conforme as demanda e particularidade do serviço, haverá contratação de profissionais a exercerem função dentro da unidade. Caso o participante apresente sintomas da doença ao longo do seu seguimento no estudo, o mesmo será convidado a retornar ao banco de sangue e coletar um swab nasal para realização da pesquisa de SARS-CoV-2 por RTPCR. Dessa forma, caso haja necessidade, até 3 visitas extras poderão ser realizadas. Durante seu seguimento, todos os participantes serão orientados a entrar em contato com o investigador do estudo caso tenham suspeita ou confirmação de COVID-19. Métodos laboratoriais: As amostras serão processadas e os testes realizados em cada centro. Para o teste sorológico será utilizado um ensaio de quimioluminescência (CIMA) comercialmente disponível que detecta anticorpos IgG contra a proteína do nucleocapsídeo (N) SARS-CoV-2 (Abbott, Chicago, EUA). A

PCR em tempo Real para COVID-19 tanto em saliva como em swab nasal será realizada utilizando o kit da Abbott. Para os dois testes, seguiremos as orientações do fabricante. - Dados sócio-demográficos: Idade, Gênero, Raça, Etnia, Profissão, Renda

Mensal, Nível educacional, Região (CEP).- Dados clínicos: Diagnóstico prévio de COVID-19? Presença de sintomas prévios de COVID-19? Doença sintomática previa? Período de sintomas (em dias)? Hospitalização? Cuidados em UTI? Dias de internação? Sorologia reativa ou PCR positivo prévio? Contato próximo com uma pessoa com teste positivo para COVID-19 ou com sintomas de COVID-19? Para a finalidade deste estudo, tanto na visita de inclusão como durante o seguimento do participante, iremos perguntar sobre alguns sintomas nos últimos 30 dias, como febre, tosse,

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.435.970

fadiga, etc.- Dados laboratoriais: Resultado sorológico para SARS-CoV-2 e RT-PCR para SARSCoV-2 nos casos sintomáticos da doença.

A solicitação de emenda é devido:

1. A possibilidade dos testes do presente projeto (RT-PCR) também serem realizados no laboratório da Fiocruz, a depender da logística de envio e recebimento dos kits.
2. Inclusão do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da USP como instituição co-participante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 o pesquisador respondeu as pendências apontadas por esse CEP e apresentou todos os documentos necessários para aprovação.

**Recomendações:**

Vide conclusões ou pendências.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto é importante para subsidiar as autoridades de Saúde na investigação de casos de reinfecção de COVID-19 e as consequências tanto no desenvolvimento de novos sintomas da doença como em sua transmissão, sendo viável do ponto de vista ético e de acordo com a Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto esse CEP julga APROVADO. Salvo melhor juízo é o parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1672719_É1.pdf	02/12/2020 11:42:49		Aceito
Outros	RESPOSTA_AO_PARECER_4432416.docx	02/12/2020 11:39:09	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_HCFMUSP_corrigida.pdf	02/12/2020 11:32:42	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_HCFMUSP.pdf	30/11/2020 14:10:52	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.435.970

Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_Fiocruz.pdf	27/11/2020 18:05:11	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V7_com_marcacoes.docx	27/11/2020 18:01:49	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Brochura Pesquisa	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V7.docx	27/11/2020 18:01:36	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Justificativa_E1.pdf	27/11/2020 18:01:23	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Brochura Pesquisa	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V6.docx	27/11/2020 13:34:40	Tassila Salomon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V6_com_marcacoes.docx	27/11/2020 13:34:27	Tassila Salomon	Aceito
Outros	RESPOSTA_AO_PARECER_4424854.docx	27/11/2020 13:33:41	Tassila Salomon	Aceito
Outros	RESPOSTA_AO_PARECER_4418492.docx	26/11/2020 14:40:28	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Reinfeccao_Covid_Marcio.pdf	26/11/2020 14:38:00	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Reinfeccao_Covid_Ester_Ligia_Sheila_Renata_Tassila.pdf	26/11/2020 14:37:34	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Reinfeccao_Covid_Equipe_Manauus.pdf	26/11/2020 14:37:19	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_PESQUISADOR_CLAUDIA.pdf	25/11/2020 21:22:35	Tassila Salomon	Aceito
Declaração de concordância	CARTA_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_USP.pdf	25/11/2020 15:05:16	Tassila Salomon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_V5.docx	25/11/2020 14:59:51	Tassila Salomon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_V5_com_marcacoes.docx	25/11/2020 14:59:28	Tassila Salomon	Aceito
Brochura Pesquisa	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V5.docx	25/11/2020 14:58:56	Tassila Salomon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V5_com_marcacoes.docx	25/11/2020 14:58:29	Tassila Salomon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_V4.docx	30/10/2020 14:58:15	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Projeto Detalhado	Protocolo_COVID_19_reinfeccao_V4.	30/10/2020	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.435.970

/ Brochura Investigador	docx	13:03:38	Sabino	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Hemoam_Reinfeccao.pdf	30/10/2020 12:46:35	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Regulamento_Biobanco_IMT.pdf	30/10/2020 12:42:08	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Biobanco_IMT.doc	30/10/2020 12:29:39	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_DO_PESQUISADOR_LIGIA.pdf	29/10/2020 16:47:00	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_PESQUISADOR_SHEILA.pdf	29/10/2020 15:15:29	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Cronograma_V1.docx	29/10/2020 15:11:13	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Orçamento	Orcamento_COVID_V1.xlsx	29/10/2020 15:10:13	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_SETOR.pdf	29/10/2020 15:09:35	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL.pdf	29/10/2020 15:09:25	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_PESQUISADOR_NELSON.pdf	29/10/2020 15:07:50	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_PESQUISADOR_MYUKI.pdf	29/10/2020 15:07:41	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_PESQUISADOR_ESTER.pdf	29/10/2020 15:07:34	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_PESQUISADOR_ALLYSON.pdf	29/10/2020 15:06:59	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_DO_PESQUISADOR_TASSILA.pdf	29/10/2020 15:06:35	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_DO_PESQUISADOR_RENATA.pdf	29/10/2020 15:06:17	Ester Cerdeira Sabino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ANUENCIA_DO_PESQUISADOR_MARCIO.pdf	29/10/2020 15:06:07	Ester Cerdeira Sabino	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.435.970

MANAUS, 03 de Dezembro de 2020

---

**Assinado por:**  
**SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

## 8.2 Questionário para coleta das informações dos doadores de sangue

04/05/2022 14:37

SMS

# SMS Reinfecção por COVID-19

DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS	
<b>1 - Dados sócio demográficos</b>	
<b>1-1: Cor:</b>	<input type="radio"/> B <input type="radio"/> N <input type="radio"/> P <input type="radio"/> A
<b>1-2: Estado civil:</b>	<input type="radio"/> Solteiro(a) <input type="radio"/> Casado(a) <input type="radio"/> Div/Sep <input type="radio"/> Viúvo(a)
<b>1-3: Natural de (município):</b>	<input type="text"/>
<b>1-4: Natural de (estado)</b>	<input type="text"/>
<b>1-5: Escolaridade:</b>	<input type="radio"/> Sup completo <input type="radio"/> Sup Incompleto <input type="radio"/> Medio completo <input type="radio"/> Medio Incompleto <input type="radio"/> Fund completo <input type="radio"/> Fund Incompleto <input type="radio"/> Não sei informar
<b>1-6: Renda mensal:</b>	<input type="text"/> salários mínimos
<b>1-7: Profissão atual (ocupação):</b>	<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>
<b>1-8: Quantas pessoas moram com você?</b>	<input type="text"/>
DADOS CLÍNICOS PRÉVIO	



04/05/2022 14:37

SMS

2 - Diagnósticos prévios	
2-1: Em 2020 e até o dia de hoje, você foi diagnosticado(a), clinicamente ou laboratorialmente com COVID-19?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
2-2: Se você respondeu sim, quantas vezes você foi diagnosticado(a) clinicamente ou laboratorialmente com COVID-19?	<input type="text"/>

3 - Dados de diagnósticos prévios	
3-1: Qual foi o mês do diagnóstico?	<input type="radio"/> Janeiro <input type="radio"/> Fevereiro <input type="radio"/> Março <input type="radio"/> Abril <input type="radio"/> Maio <input type="radio"/> Junho <input type="radio"/> Julho <input type="radio"/> Agosto <input type="radio"/> Setembro <input type="radio"/> Outubro <input type="radio"/> Novembro <input type="radio"/> Dezembro
3-2: Qual foi o ano do diagnóstico?	<input type="radio"/> 2020 <input type="radio"/> 2021

4 - Sintomas COVID-19 prévios	
4-1: Em 2020 e até o dia de hoje, você apresentou sintomas de COVID-19?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
4-2: Se você respondeu sim, quantas vezes você apresentou sintomas de COVID-19?	<input type="text"/>

5 - Dados sobre sintomas prévios	

04/05/2022 14:37

SMS

<p><b>5-1: Se sim, quais sintomas? (marque todos os sintomas que teve)</b></p>	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Calafrios <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Falta de ar <input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Dor de cabeça <input type="checkbox"/> Dores musculares ou no corpo <input type="checkbox"/> Perda de paladar <input type="checkbox"/> Perda de olfato <input type="checkbox"/> Dor de garganta <input type="checkbox"/> Congestão ou Coriza <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Diarreia
<p><b>5-2: Em média, qual foi o tempo de sintomas?</b></p>	<input type="text"/>
<p><b>5-3: Qual foi o mês que você teve sintomas?</b></p>	<input type="radio"/> Janeiro <input type="radio"/> Fevereiro <input type="radio"/> Março <input type="radio"/> Abril <input type="radio"/> Maio <input type="radio"/> Junho <input type="radio"/> Julho <input type="radio"/> Agosto <input type="radio"/> Setembro <input type="radio"/> Outubro <input type="radio"/> Novembro <input type="radio"/> Dezembro
<p><b>5-4: De qual ano?</b></p>	<input type="radio"/> 2020 <input type="radio"/> 2021
<p><b>5-5: Necessitou de internação?</b></p>	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
<p><b>5-9: Se sim, quantos dias ficou internado?</b></p>	<input type="text"/>

#### 6 - Sorologias anteriores

<p><b>6-1: Em 2020 e até o dia de hoje, já apresentou exame de sorologia e/ou teste rápido reativo? Não considerar os exames realizados no Banco de Sangue.</b></p>	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
<p><b>6-2: Se você respondeu sim, quantas vezes você teve exame de sorologia e/ou teste rápido reativo?</b></p>	<input type="text"/>

#### 7 - Dados sobre sorologias anteriores

04/05/2022 14:37

SMS

<p><b>7-1: Qual foi o mês que realizou a sorologia e/ou teste rápido?</b></p>	<input type="radio"/> Janeiro <input type="radio"/> Fevereiro <input type="radio"/> Março <input type="radio"/> Abril <input type="radio"/> Maio <input type="radio"/> Junho <input type="radio"/> Julho <input type="radio"/> Agosto <input type="radio"/> Setembro <input type="radio"/> Outubro <input type="radio"/> Novembro <input type="radio"/> Dezembro
<p><b>7-2: Qual o ano?</b></p>	<input type="radio"/> 2020 <input type="radio"/> 2021

## 8 - Exames PCR anteriores

<p><b>8-1: Em 2020 e até o dia de hoje, já apresentou exame de PCR positivo?</b></p>	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
<p><b>8-2: Se você respondeu sim, quantas vezes você teve exame de PCR positivo?</b></p>	<input type="text"/>

## 9 - Dados exames PCR anteriores

<p><b>9-1: Se você respondeu sim, em qual o mês você realizou esse exame?</b></p>	<input type="radio"/> Janeiro <input type="radio"/> Fevereiro <input type="radio"/> Março <input type="radio"/> Abril <input type="radio"/> Maio <input type="radio"/> Junho <input type="radio"/> Julho <input type="radio"/> Agosto <input type="radio"/> Setembro <input type="radio"/> Outubro <input type="radio"/> Novembro <input type="radio"/> Dezembro
<p><b>9-2: Qual o ano?</b></p>	<input type="radio"/> 2020 <input type="radio"/> 2021

## 10 - Outros dados

<p><b>10-1: Em relação as pessoas que residem com você, alguém teve COVID-19?</b></p>	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
<p><b>10-2: Se você respondeu sim, quantas pessoas que residem com vc tiveram COVID-19?</b></p>	<input type="text"/>

04/05/2022 14:37

SMS

<b>10-3: Recebeu vacina para COVID-19?</b>	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não sei
<b>10-4: Se sim, qual o mês da vacinação?</b>	<input type="radio"/> Janeiro <input type="radio"/> Fevereiro <input type="radio"/> Março <input type="radio"/> Abril <input type="radio"/> Maio <input type="radio"/> Junho <input type="radio"/> Julho <input type="radio"/> Agosto <input type="radio"/> Setembro <input type="radio"/> Outubro <input type="radio"/> Novembro <input type="radio"/> Dezembro
<b>10-5: Qual o ano?</b>	<input type="radio"/> 2020 <input type="radio"/> 2021
<b>10-6: Se sim, qual vacina?</b>	<input type="radio"/> coronavac <input type="radio"/> pfizer <input type="radio"/> sputnik <input type="radio"/> astrazeneca <input type="radio"/> Outra
<b>10-7: Quantas doses?</b>	<input type="radio"/> 1 dose <input type="radio"/> 2 doses
<b>10-7: Se outra, qual?</b>	<input type="text"/>
<b>10-8: Data da Primeira dose</b>	____/____/_____ (dd/mm/aaaa)
<b>10-9: Data da segunda dose</b>	____/____/_____ (dd/mm/aaaa)

© 2003-2022

Ligia Capuani-mail (mailto:lcapuani@gmail.com) ou tel: (011) 98258-1913  
 Helves Domingues-mail (mailto:support@historico.zendesk.com) ou tel: (011) 97997-0044  
 Date: Mon Oct 25 19:27:05 2021 -0300 commit 767f23109f5e3ce70cc36f861bb57dfe26324077

Zebra Printer Install (/qz-tray-windows.exe)