



**INSTITUTO LATINO-AMERICANA
DE CIÊNCIA DA VIDA E DA
NATUREZA (ILACVN)**

**CIÊNCIAS BIOLÓGICAS -
ECOLOGIA E BIODIVERSIDADE**

**PERFIL DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL PARA SARS-CoV-2 NA POPULAÇÃO
DE FOZ DO IGUAÇU ENTRE MAIO E SETEMBRO DE 2020**

ADRIELI BARBOZA DE SOUZA

Foz do Iguaçu

2021



**INSTITUTO LATINO-AMERICANA
DE CIÊNCIA DA VIDA E DA
NATUREZA**

(ILACVN)

**CIÊNCIAS BIOLÓGICAS -
ECOLOGIA E BIODIVERSIDADE**

**PERFIL DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL PARA SARS-CoV-2 NA POPULAÇÃO
DE FOZ DO IGUAÇU ENTRE MAIO E SETEMBRO DE 2020**

ADRIELI BARBOZA DE SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano da Ciência da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas-Ecologia e Biodiversidade.

Orientador: Dr. Kelvinson Fernandes Viana

Coorientadora: Me. Açucena Veleh Rivas

Foz do Iguaçu

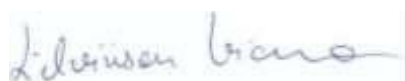
2021

ADRIELI BARBOZA DE SOUZA

**PERFIL DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL PARA SARS-CoV-2 NA POPULAÇÃO DE
FOZ DO IGUAÇU ENTRE MAIO E SETEMBRO DE 2020**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas — Ecologia e Biodiversidade.

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Prof. Dr. Kelvinson Fernandes Viana
(UNILA)

FLAVIA JULYANA PINA Assinado de forma digital por FLAVIA
TRENCH:72725460930 JULYANA PINA TRENCH:72725460930
Dados: 2021.12.20 11:44:14 -03'00'

Prof^ª. Me. Flávia JulyanaPinaTrench
(UNILA)



Prof. Me. Marcelo Fruehwirth
(UNIOESTE)

Foz do Iguaçu, 20 de Dezembro de 2021.

TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): Adrieli Barboza de Souza

Curso: Ciências Biológicas — Ecologia e Biodiversidade

	Tipo de Documento
<input checked="" type="checkbox"/> graduação	<input type="checkbox"/> artigo
<input type="checkbox"/> especialização	<input checked="" type="checkbox"/> trabalho de conclusão de curso
<input type="checkbox"/> mestrado	<input type="checkbox"/> monografia
<input type="checkbox"/> doutorado	<input type="checkbox"/> dissertação
	<input type="checkbox"/> tese
	<input type="checkbox"/> CD/DVD – obras audiovisuais
	<input type="checkbox"/>

Título do trabalho acadêmico: PERFIL DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL PARA SARS-CoV-2 NA POPULAÇÃO DE FOZ DO IGUAÇU ENTRE MAIO E SETEMBRO DE 2020.

Nome do orientador(a): Kelvinson Fernandes Viana

Data da Defesa: 20/12/2021

Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a):

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração Latino-Americana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca Latino-Americana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública *Creative Commons Licença 3.0 Unported*.

Foz do Iguaçu, 20 de Dezembro de 2021.

Assinatura do Responsável

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, e à minha família por todo apoio, em especial aos meus pais e irmãos, que nunca mediram esforços para me proporcionar realizar esse sonho. Agradeço ao meu sobrinho, Pedro Manoel, que mesmo tão pequeno, me deu forças para não desistir. Agora sim, “Bioloça” da família Barboza.

Ao meu professor orientador Dr. Kelvinson Fernandes Viana, pelos conhecimentos, orientação, por sempre acreditar na minha capacidade e trabalho, e pelas oportunidades oferecidas ao longo desses anos de pesquisa.

Aos professores, Me. Flávia Julyana Pina Trench e Me. Marcelo Fruehwirth, por aceitarem participar como avaliadores, contribuindo para a melhora do trabalho.

Agradeço minha amiga Josiane, por todos esses anos de amizade, por estar presente em todos os momentos e por sempre me apoiar. Sou grata por viver toda essa experiência ao seu lado.

À Maria Cecília, por sempre me compreender, me apoiar e estar presente, me motivando em todo o processo.

À Açucena, que além de amiga, chefe, colega de bancada, aceitou ser minha coorientadora. Sou grata por você não medir esforços para me auxiliar em cada etapa, pela paciência e pela oportunidade diária de aprendizado. Você me inspira como pesquisadora.

Ao Angelo, por nunca medir esforços para me ajudar, pelas contribuições no trabalho, pela paciência, parceria, e por sempre me acalmar nos momentos de dificuldades.

Agradeço às minhas amigas de longa data, Ingrid e Ana Flávia por sempre apoiarem e acreditarem em mim.

Aos meus amigos, Carol, Luccas, Sara, Cláudia, Renata, Ste, Agatha, Tog, Sabô e Isa, pelos momentos de descontração, parceria e apoio ao longo da graduação.

Aos professores do curso de Ciências Biológicas — Ecologia e Biodiversidade da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), pelo amadurecimento acadêmico e conhecimento oferecido durante a realização da graduação.

Às minhas colegas do Laboratório de Tecnologia de Desenvolvimento de Vacinas, a Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu, Hospital Municipal Padre Germano Lauck e equipe do CCZ, em especial a Renata, por se disponibilizar no auxílio e fornecimento das informações necessárias para conclusão deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente estiveram envolvidos nesse trabalho, muito obrigada!

DE SOUZA, Adrieli Barboza. **Perfil da resposta imune humoral para SARS-CoV-2 na população de Foz do Iguaçu entre maio e setembro de 2020.** 2021. 46 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas — Ecologia e Biodiversidade) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2021.

RESUMO

Os inquéritos sorológicos são uma ferramenta valiosa para avaliar a extensão de epidemias, tendo em vista a existência de casos assintomáticos e pouco acesso a exames diagnósticos, e para o norteamo de políticas de controle. Este trabalho tem como objetivo analisar a evolução da prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 na população de Foz do Iguaçu — Paraná, e comparar as estimativas de soroprevalência com estatísticas oficiais de casos, de acordo com a Secretaria de Saúde. O estudo foi realizado pela Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI), com o apoio do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ-Foz), Hospital Municipal Padre Germano Lauck (HMPGL) e a Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA). Foram realizados cinco inquéritos sorológicos entre maio e setembro de 2020, com um total de 3585 voluntários do município, selecionados aleatoriamente. A presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 foi avaliada usando método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) desenvolvido internamente (*in-house*). Os resultados indicam que o número de pessoas infectadas foi maior que os dados oficiais. A taxa de soroconversão inicial entre os indivíduos testados foi 4,4%. No inquérito de 23 e 24 de julho houve um pico de 37,21%, seguido por uma redução na soroconversão para 21,1% em setembro. Esses dados revelam que 25% da população pode perder seus anticorpos anti-SARS-CoV-2 circulantes 3 meses após a infecção. Além disso, a diferença encontrada entre a estatística oficial e a taxa de soroprevalência revelam que a testagem apenas de sintomáticos é ineficiente na identificação de indivíduos infectados.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Soroprevalência. Estudo soropidemiológico. Anticorpos. COVID-19.

DE SOUZA, Adrieli Barboza. **Perfil de respuesta inmune humoral para SARS-CoV-2 en la población de Foz do Iguaçu entre mayo y septiembre de 2020.** 2021. 46 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas - Ecologia e Biodiversidade) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2021.

RESUMEN

Las encuestas serológicas son una valiosa herramienta para evaluar la extensión de la epidemia, considerando la existencia de casos asintomáticos y el acceso a las pruebas diagnósticas, y para orientar las políticas de control de la epidemia. Este trabajo tiene como objetivo analizar la evolución de la prevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la población de Foz do Iguaçu - Paraná, y comparar las estimaciones de seroprevalencia con estadísticas oficiales de casos según el Departamento de Salud por el Municipio de Foz do Iguaçu (PMFI), con el apoyo del Centro de Control de Zoonosis (CCZ-Foz), Hospital Municipal Padre Germano Lauck (HMPGL) y la Universidad Federal de Integración Latinoamericana (UNILA). Se realizaron cinco encuestas serológicas entre mayo y septiembre de 2020 con un total de 3585 voluntarios seleccionados al azar en el municipio. La presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se evaluó utilizando un método ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) desarrollado internamente. Los resultados indican que la cantidad de personas infectadas fue superior a los datos oficiales. La tasa de seroconversión inicial entre los individuos evaluados fue del 4,4%. En la encuesta del 23 y 24 de julio hubo un pico de 37,21%, seguido de una reducción de la seroconversión a 21,1% en septiembre. Estos datos revelan que el 25% de la población puede perder sus anticuerpos anti-SARS-CoV-2 circulantes 3 meses después de la infección. Además, la diferencia encontrada entre las estadísticas oficiales y la tasa de seroprevalencia revela que realizar pruebas solo a individuos asintomáticos es ineficaz para identificar a los infectados.

Palabras clave: SARS-CoV-2. Seroprevalencia. Estudios seroepidemiológicos. Anticuerpos. COVID-19.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação esquemática do SARS-CoV-2. (A) Estrutura do virion e (B) organização do RNA genômico.....	13
Figura 2. Mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2.....	14
Figura 3. Coleta de amostras de sangue realizada por enfermeiros do HMPGL com apoio do CCZ-FOZ.....	22
Figura 4. ELISA para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2.....	23
Figura 5. Perfil da resposta humoral anti-SARS-CoV-2 em escala populacional e individual na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil entre maio e setembro de 2020.....	26

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** — Dias de realização das coletas, total de indivíduos pesquisados e de reagentes em cada inquérito sorológico, em Foz do Iguaçu, PR, realizados entre maio e setembro de 2020.....25
- Tabela 2** — Características sociodemográficas e soroprevalência da população analisada.....26
- Tabela 3** — Porcentagem desoroprevalência entre as faixas etárias analisadas.....27

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 IDENTIFICAÇÃO DO NOVO CORONAVÍRUS	11
2.2 MECANISMO DE AÇÃO DO SARS-COV-2	12
2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	14
2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	14
2.5 RESPOSTA IMUNE NA COVID-19	15
2.6 RESPOSTA HUMORAL NA COVID-19	16
2.7 IMUNIDADE E TOMADA DE DECISÃO	17
3. OBJETIVO	19
3.1 GERAL	19
3.2 ESPECÍFICOS	19
4. MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 ÁREA DE ESTUDO	20
4.2 COLEÇÃO DE DADOS	20
4.3. ANÁLISE SOROLÓGICA POR ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	22
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	27
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31
ANEXOS	45
ANEXO A — ARTIGO REFERENTE A ESTE TRABALHO PUBLICADO NA REVISTA JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY.	45

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória provocada pelo vírus Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), identificado em dezembro de 2019, em pacientes hospitalizados em Wuhan, na China (ZHU et al., 2020). E que em 11 de março de 2020 foi declarado pela OMS como pandemia global. O vírus apresentou uma rápida disseminação e vem trazendo enormes impactos à saúde pública e à economia (PHELAN; KATZ; GOSTIN, 2020; NICOLA et al., 2020).

Em virtude de sua relevância, diversas medidas foram tomadas para mitigar a propagação do vírus (BRUINEN de BRUIN et al., 2020). No entanto, o desenvolvimento de ações efetivas de saúde pública neste cenário de pandemia não é uma tarefa simples. Parte da dificuldade decorre da escassez de informações sobre vários aspectos importantes, como a epidemiologia da doença (PAIXÃO et al., 2021). Estimar o percentual de infectados é extremamente relevante, pois, grande parte dos pacientes infectados permanecem assintomáticos e geralmente não são testados, mas podem transmitir a doença (JOHANSSON et al., 2021).

Como alternativa, estudos soropidemiológicos de base populacional fornecem informações sobre infecções anteriores, independente dos sintomas clínicos, através da triagem de anticorpos reativos para SARS-CoV-2 (WHO, 2020; XU et al., 2020a). No entanto, o conhecimento sobre a cinética das respostas sorológicas ao longo do tempo em pacientes convalescentes ainda é limitado.

Inquéritos sorológicos transversais, com repetição, fornecem dados importantes sobre a imunidade da população, ajudam a identificar indivíduos que ainda são suscetíveis ao vírus, bem como no direcionamento da vacinação (CLAPHAM et al., 2020) e servem como guia para políticas de controle, principalmente devido à adoção de propostas baseadas na imunidade coletiva, também conhecida como "Imunidade de rebanho" (OMER et al., 2020).

O presente estudo tem como objetivo analisar a evolução da prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 na população de Foz do Iguaçu, Paraná, e comparar as estimativas de soroprevalência com estatísticas oficiais de casos, de acordo com a Secretaria da Saúde de Foz do Iguaçu.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 IDENTIFICAÇÃO DO NOVO CORONAVÍRUS

Os coronavírus (Ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*) foram descritos pela primeira vez em 1966 (TYRRELL et al., 1966), e são assim denominados por serem envoltos por grandes picos que se projetam do envelope, dando ao vírus uma forma semelhante a uma coroa na microscopia eletrônica (HENRY, 2020). Consistem em quatro gêneros: coronavírus alfa (α), gama (γ), beta (β) e delta (δ), amplamente distribuídos, responsáveis por causar infecções em humanos e outros animais (WEISS; LEIBOWITZ, 2020). Quatro coronavírus detectados nos gêneros α (HCoV-229E, HCoV-NL63) e β (HCoV-OC43, HCoV-HKU1) são globalmente endêmicos e causam aproximadamente 15% à 25% das doenças respiratórias leves, limitando-se ao trato respiratório superior (CHEN et al., 2020a; PAYNE, 2017).

Em dezembro de 2019, foi relatado sobre a ocorrência de um grupo de pacientes com pneumonia viral de causa desconhecida, que estavam epidemiologicamente ligados a um mercado atacadista de frutos do mar e animais úmidos em Wuhan, na China (ZHU et al., 2020). O Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (China CDC) passou a acompanhar e conduzir uma investigação epidemiológica e etiológica (LI et al., 2020a). Através do sequenciamento genômico, identificou-se o sétimo coronavírus capaz de infectar humanos (SARS-CoV-2), cuja doença recebeu a denominação pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de COVID-19 (doença do coronavírus 2019) (LU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é altamente transmissível (MORENS et al., 2020; ZAKI et al., 2012), apresentando uma taxa de mortalidade de cerca de 10%, e acredita-se que tenha se originado em morcegos, transmitidos diretamente para humanos a partir de civetas (*Pagumalarvata*) (CIU; LI; SHI, 2019; DE WIT et al., 2016).

O SARS-CoV-2 compartilha 79% da identidade da sequência do genoma com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV (LU et al., 2020). Semelhante aos outros coronavírus, possui RNA de fita simples (+ ssRNA), onde o genoma do vírus consiste em duas regiões não traduzidas (UTRs) nas extremidades 5' e 3' e 11 Open Reading Frames (ORFs) que codificam 27 proteínas (CHAN et al., 2019; HELMY et al., 2020). As ORFs 1a

e 1b são traduzidas nas poliproteínas pp1a e pp1ab, e são responsáveis por codificar 16 proteínas não estruturais (NSPs) envolvidas na transcrição e replicação do vírus (HERTENIAN et al., 2020). O restante do genoma codifica 6 proteínas acessórias (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8 e ORF10) e 4 proteínas estruturais presentes na bicamada lipídica, sendo as: proteínas do envelope (proteína E), membrana (proteína M), nucleocapsídeo (proteína N) e espícula (do inglês Spike, ou proteína S); dividida em duas regiões: S1 (subunidade que apresenta os domínios de ligação do receptor (RBD)) e S2 (subunidade de fusão de membranas) (BOBODAN, 2020).

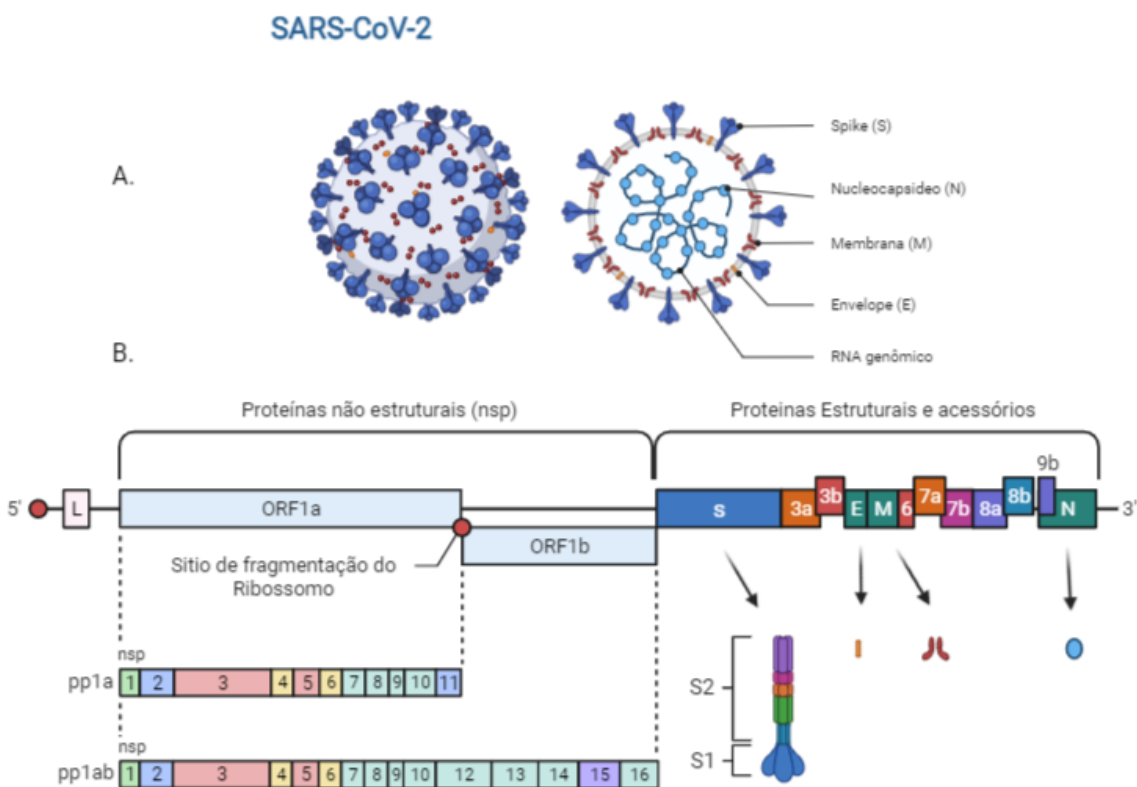


Figura 1. Representação esquemática do SARS-CoV-2. (A) Estrutura do vírion e (B) organização do RNA genômico. Fonte: Adaptado de HARTENIAN et al., 2020.

2.2 MECANISMO DE AÇÃO DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 pode ser adquirido por meio da exposição a gotículas ou aerossóis, liberados quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala (PRATHER; WANG; SCHOOLEY, 2020). Essas partículas virais podem ficar suspensas no ar por algum tempo, podendo se espalhar por 1 a 2 metros, e se depositar nas superfícies,

mantendo-se viáveis por dias (KAMPF et al., 2020). Com isso, a infecção também pode ocorrer se uma pessoa tocar uma superfície infectada e depois os olhos, nariz ou boca (LI et al., 2020b).

Uma vez que o vírus atinge as mucosas, ocorre o reconhecimento pela ligação da proteína S ao receptor tecidual chamado Enzima conversora de angiotensina do tipo II (ACE 2), responsável pela entrada de SARS-CoV-2 nas células-alvo (LU, et al., 2020). Esse processo depende da ligação da unidade de superfície, S1, da proteína S ao seu receptor humano ACE2 por meio de seu domínio de ligação ao receptor (RBD), ativado proteoliticamente pela enzima serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) que cliva a proteína S em S1/S2 (HOFFMANN et al., 2020; SHANG et al., 2020). Assim, o envelope viral se funde à membrana citoplasmática do hospedeiro, transferindo seu material genético para dentro da célula, permitindo a sua replicação (BRITO et al., 2020)

Figura 2.

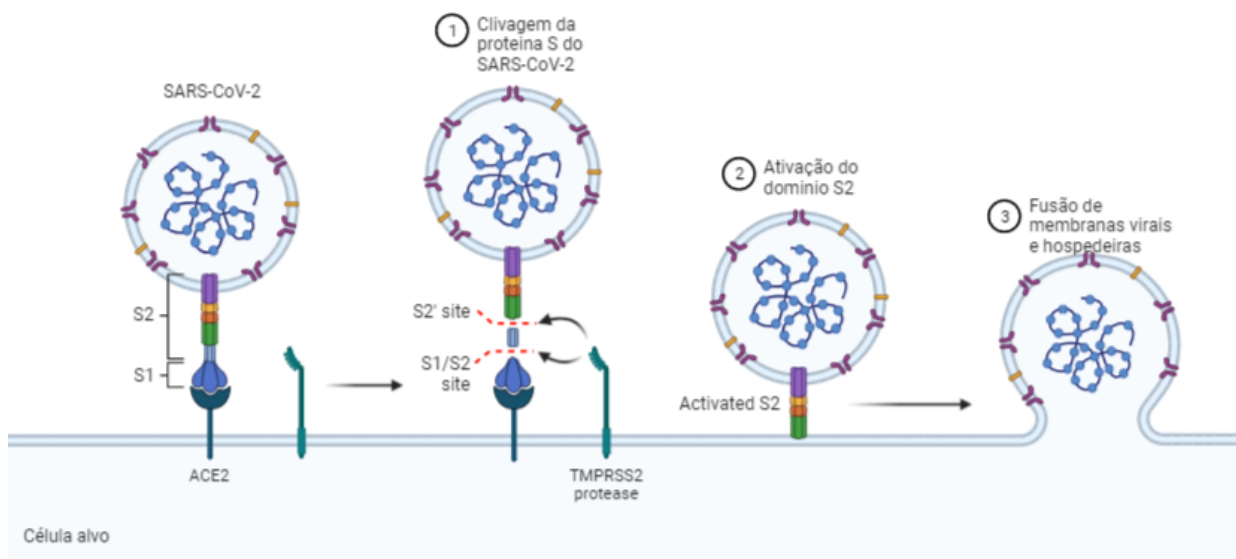


Figura 2. Mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de HARTENIAN et al., 2020.

O receptor ACE2 é expresso no trato respiratório inferior, como células alveolares tipo II (AT2) dos pulmões, esôfago superior, enterócitos do íleo e cólon, células do miocárdio, células do túbulo proximal do rim, células uroteliais da bexiga e do cérebro (SUNGNAK et al., 2020; XU et al., 2020b; ZIEGLER et al., 2020). Portanto, os pacientes infectados com esse vírus não apenas apresentam problemas respiratórios, mas também apresentam distúrbios cardíacos, renais, do trato digestivo e no sistema nervoso (CHEN

et al., 2021; XU et al., 2020b).

Após a exposição, o período de incubação médio do SARS-CoV-2 é de 5,74 dias, com intervalo de 1 a 14 dias, sendo igualmente contagioso (LI et al., 2020b; RAI; SHUKLA; DWIVEDI, 2021). O vírus possui uma taxa de reprodução média (R_0 ; representando o número médio de novas infecções geradas por uma pessoa infectada em uma população suscetível) que varia entre 2 a 5 (LIU et al., 2020a; SANCHE et al., 2020).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais comuns no início da doença incluem febre, tosse seca, fadiga e mialgia (CHEANG et al., 2020; GUAN et al., 2020; HUANG et al., 2020), sintomas gastrointestinais, erupções cutâneas e distúrbios neurológicos também foram relatados (CHEN et al., 2020b; VILLAPOL, 2020; ZHENG et al., 2021). Os infectados podem apresentar dispneia e desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo uma complicação comum da pneumonia viral grave, que reflete danos respiratórios graves (CHEN et al., 2020c; MATHEW et al., 2020). Além disso, alguns pacientes podem apresentar doenças cardiovasculares, síndromes de disfunção de múltiplos órgãos e choque séptico (VILLAPOL, 2020).

Alguns estudos relatam que o risco de apresentar sintomas graves da doença está frequentemente associado a idade e condições médicas pré-existentes (como asma, diabetes e doenças cardíacas), entre outros fatores (CHEN et al., 2020c; PIERCE et al., 2020; WEATHERHEAD et al., 2020; ZHAOU et al., 2020; WU et al., 2020a). Embora a maioria dos pacientes se recupere, a doença é complexa, e a letalidade em pacientes idosos ou com comorbidades é de 50 a 70%, enquanto em adultos a taxa é de 4 a 11% (ABDOLVAHAB et al., 2021). Além disso, foi observado uma mortalidade significativamente maior em homens infectados (NASIRI et al., 2020; JIN et al., 2020a). Esse fato pode estar associado aos hormônios sexuais que podem modular a resposta imunológica e conseqüentemente gerar respostas mais robustas nas mulheres em geral, o que as tornam menos suscetíveis a infecções virais e quadros clínicos graves (TANEJA, 2018).

2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Diagnósticos rápidos e precisos são essenciais para identificar indivíduos infectados com eficiência, realizar rastreamento de contatos, vigilância epidemiológica, e para aplicação de intervenções de saúde pública mais efetivas e direcionadas para reduzir a propagação do vírus (CHU et al. 2020; FRUEHWIRTH et al., 2020; SEIDU et al., 2020). As três categorias mais utilizadas para a detecção de casos da COVID-19 são os ensaios moleculares, detecção de antígeno e ensaios sorológicos (SMITHGALL et al., 2020).

Atualmente, o diagnóstico da COVID-19 é confirmado através de ensaios de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (qRT-PCR), considerado como “padrão ouro” para identificação de um paciente infectado (HU et al., 2020). Consiste na detecção da sequência genética viral amplificada a partir de amostras de swab nasal/oral, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (PASCARELLA et al., 2020). A coleta deve ser realizada até 6 dias após o início dos sintomas, para obtenção de resultados mais confiáveis (PAN et al., 2020). A maioria dos kits registrados no Brasil, investiga o gene da proteína N, da proteína E, ORF1ab, da proteína S, entre outros genes (ANVISA, 2020). Os testes rápidos, por meio da metodologia imunocromatográfica, para detecção de antígenos, também foram desenvolvidos para detectar infecção ativa, embora apresentem menor sensibilidade e maior risco de resultados falso-negativos (MAK et al., 2020).

Os testes sorológicos, em casos de baixa carga viral, resultados negativos ou fora do período ideal de testagem, desempenham um papel complementar aos testes de qRT-PCR no diagnóstico recente ou prévio de COVID-19 (LI; REN, 2020). Os testes são capazes de identificar os anticorpos imunoglobulina A (IgA), M (IgM) e/ou G (IgG) em amostras de soro, plasma ou sangue total, que podem se desenvolver em momentos diferentes durante a infecção mesmo com ausência de sintomas (CLAPHAM et al., 2020; SETHURAMAN; JEREMIAH, 2020).

Os métodos mais utilizados para detecção incluem o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), o ensaio imunocromatográfico de ouro coloidal (GICA) e o imunoenensaio de quimiluminescência (CLIA) (LI et al., 2020c). Esses testes utilizam como antígenos alvo a proteína S e/ou o domínio de ligação ao receptor do pico

(RBD), e/ou a proteína do nucleocapsídeo (NC) (KELLAM; BARCLAY, 2020).

Um resultado considerado 'reagente' para IgM/IgA em pacientes sintomáticos é sugestivo de infecção ativa por SARS-CoV-2, enquanto um resultado reagente para IgG pode indicar contato prévio com a doença (PEELING et al., 2020; LONG et al., 2020a). A testagem deve ser realizada a partir do 7º dia de sintomas devido o tempo de soroconversão, tendo uma sensibilidade maior após o 15º dia (TUAILLON et al., 2020).

2.5 RESPOSTA IMUNE NA COVID-19

O sistema imunológico é composto por respostas inatas e adaptativas, atuando de forma coordenada na eliminação de patógenos e na proteção contra infecções (GARCIA, 2020). Após a entrada no hospedeiro, as células apresentadoras de antígeno (APC), como os macrófagos e células dendríticas, reconhecem o vírus usando receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) extra e intracelulares, particularmente os receptores Toll-like (TLR) 3, 7 e 8, através da detecção dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (TAY et al., 2020). O reconhecimento desencadeia uma cascata de sinalização para a secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que atuam como substâncias quimiotáticas, atraindo monócitos, macrófagos e linfócitos T e intensificando a resposta contra o patógeno (ABDOLVAHAB et al., 2021; VABRET et al., 2020).

As células T e B, principais componentes da resposta adaptativa, são detectadas no sangue cerca de 1 semana após o início dos sintomas da COVID-19 (TAY et al., 2020). As células T CD8 + destroem as células infectadas por vírus, enquanto as células T CD4 + são responsáveis pela produção de citocinas para conduzir o recrutamento de células imunes (VABRET et al., 2020). As células T CD4+ também são cruciais na estimulação das respostas imunes humorais, por meio da ativação das células B, responsáveis pela produção de anticorpos que atuam na opsonização e neutralização do antígeno (SETTE; CROTTY, 2021).

Na COVID-19, uma resposta inflamatória eficiente e equilibrada desempenha um papel protetor e uma evolução autolimitada e benigna da doença (BRANDÃO, 2020). No entanto, o acúmulo de células imunológicas nos pulmões acaba

causando o excesso de liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- α 2, IFN- γ , IL1ra, IL-1 α , IP-10, HGF, M-CSF, PDGF-BB, G-CSF, IL2, IL4, IL7, IL10, IL12 e IL17, resultando na ‘tempestade de citocinas’ (WEATHERHEAD et al., 2020; YE; WANG; MAO, 2020). Essa resposta imune desregulada, está relacionada ao dano pulmonar, e pode levar a SDRA, contribuindo para as complicações e mortalidade observada na COVID-19 (JAMILLOUX et al., 2020; VABRET et al., 2021). Além disso, o dano direto resultante do vírus induz a lesão e morte das células e tecidos infectados, como parte do ciclo replicativo do vírus. (TAY et al., 2020).

2.6 RESPOSTA HUMORAL NA COVID-19

A soroconversão, que é o desenvolvimento de anticorpos para um antígeno específico, ocorre normalmente nas primeiras 3 semanas após a infecção (QU et al., 2020). Os anticorpos IgM são produzidos por células plasmáticas de vida curta, durante a fase inicial da resposta das células B, fornecendo uma primeira linha de defesa adaptativa contra infecções virais (XIE et al., 2020). Estes anticorpos são detectados na primeira semana após a infecção e aumentam rapidamente, seguido de um declínio (HOU et al., 2020; JIN et al., 2020b; QU et al., 2020).

A resposta humoral de longo prazo é baseada em anticorpos IgG, sendo mais específicos que os anticorpos IgM (LIU et al., 2020b), com tempo médio de soroconversão de 14 dias após a infecção, tendo um aumento observado após a terceira semana (LOU et al., 2020). Os anticorpos IgA são comumente encontrados na mucosa, apresentam uma resposta mais intensa e persistente do que a resposta de IgM (CHAO; ROTZSCHEKE; TAN, 2020; PODOAN et al., 2020).

Os anticorpos contra o RBD da proteína S e a proteína N foram associados à atividade neutralizante (LIU et al., 2020c; JU et al., 2020). Anticorpos neutralizantes (NAbs) podem ser detectados em baixas quantidades, cerca de 7 dias após a infecção e aumentam nas 2 semanas seguintes (DISPINSERI et al., 2020; WANG et al., 2020). A dinâmica da resposta do anticorpo depende da gravidade da doença. Alguns estudos demonstraram uma resposta sorológica mais robusta em pacientes que apresentaram o quadro grave da doença, do que aqueles no grupo não grave (LONG et al., 2020a; SEOW, et al., 2020). Ainda não se sabe ao certo se a carga viral determina a

resposta de anticorpos (CHEN et al., 2021).

Estudos de longo prazo relataram que anticorpos circulantes, contra MERS-CoV e SARS-CoV, persistem em pacientes convalescentes, apesar de haver um declínio nos títulos, por pelo menos 1 ano e 2 anos após a infecção, respectivamente, o que sugere que os pacientes estariam protegidos contra reinfecção nesse período (CHOE et al., 2007; WU et al., 2007). Esse conhecimento prévio é muito valioso, devido à similaridade entre os vírus. A duração da imunidade contra SARS-CoV-2 ainda não foi estabelecida, e não está claro se a infecção em humanos protege contra uma reexposição (SHIELDS et al., 2020; WAJNBERG et al., 2020). Além disso, o limite de título de anticorpos anti-SARS-CoV-2 que se correlaciona com a proteção clínica contra COVID-19 ainda não foi determinado (CHEN et al., 2021).

2.7 IMUNIDADE E TOMADA DE DECISÃO

A principal preocupação na cinética de resposta de anticorpos ao SARS-CoV-2 é o estabelecimento de uma proteção durável, devido à adoção do uso de 'passaportes de imunidade COVID-19' e a 'imunidade de rebanho' baseada na infecção, ou seja, permitindo que os grupos de baixo risco sejam infectados, protegendo os grupos vulneráveis como idosos e pessoas com comorbidades (OMER; YILDIRIM; HOWARD, 2020).

A imunidade de rebanho é uma forma de proteção indireta contra infecção conferida a indivíduos suscetíveis, quando existe uma proporção suficientemente grande de indivíduos imunes em uma população, de modo que não contribuirão mais para a cadeia de transmissão (RANDOLPH; BARREIRO, 2020). Essa proporção da população, que precisa ser imune a uma doença infecciosa, é o limite da imunidade de rebanho, podendo ser alcançado por infecção natural ou vacinação (NEAGU, 2020; LIPPI et al., 2020). Diante disso, questiona-se se é possível atingir imunidade coletiva para a COVID-19 e, em caso afirmativo, qual o limiar a ser alcançado.

A fórmula padrão para o cálculo do limiar de imunidade do rebanho é $1 - 1/R_0$. No caso da COVID-19, o R_0 o limite teórico de imunidade de rebanho para SARS-CoV-2 em modelos epidemiológicos simples é entre ~ 60% e 75% (BRITTON; BALL; TRAPMAN, 2020). Atingindo esse limite as medidas de restrição poderiam ser

afrouxadas sem grandes prejuízos, visto que, espera-se a diminuição ou até extinção de novos casos, uma vez que muitos hospedeiros são imunes, portanto, não podem transmitir o patógeno (BRITTON, BALL; TRAPMAN, 2020; RANDOLPH; BARREIRO, 2020).

3. OBJETIVO

3.1 GERAL

- Analisar a evolução da prevalência de anticorpos contra o vírus Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) na população de Foz do Iguaçu, Paraná.

3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 por meio da técnica de ELISA em amostras de soro da população de Foz do Iguaçu, PR ao longo de 5 inquéritos sorológicos;
- Estimar a soroprevalência de infecção por SARS-CoV-2 e comparar com o número oficial de casos diagnosticados em Foz do Iguaçu, de acordo com a Secretaria da Saúde de Foz do Iguaçu.
- Analisar a porcentagem de indivíduos IgG anti SARS-CoV-2 reagentes de acordo com o sexo e idade.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO

O município de Foz do Iguaçu está localizado no Oeste do Estado do Paraná, Brasil, fazendo fronteira com a Argentina e o Paraguai. Possui uma área total com 618,57 km² e 258.248 habitantes, com um índice de desenvolvimento humano de 0,751 (IBGE, 2021). O Sistema Único de Saúde (SUS) é composto por 28 Unidades Básicas de Saúde (UBS), distribuídas em 05 distritos sanitários (Leste, Nordeste, Norte, Oeste e Sul).

O primeiro caso de COVID-19 na cidade foi confirmado no dia 18 de março de 2020, o mesmo foi considerado importado (Secretaria de Saúde, 2020). As medidas de controle e prevenção para enfrentamento do Novo Coronavírus no município tiveram início a partir dia 19 de março de 2020, onde houve a interrupção das atividades escolares municipais e estaduais, suspensão de eventos e atividades com aglomeração de pessoas, seja em ambientes esportivos, artísticos, culturais, políticos, científicos, comerciais ou religiosos (FOZ DO IGUAÇU, 2020a).

4.2 COLEÇÃO DE DADOS

Neste estudo transversal repetido, foram realizados cinco inquéritos sorológicos, para estimar a soroprevalência da infecção pelo SARS-CoV-2 em Foz do Iguaçu, PR. O estudo foi realizado pela Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI), com o apoio do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ-Foz), Hospital Municipal Padre Germano Lauck (HMPGL) e a Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA). As coletas foram realizadas nos dias 14 e 15 de maio; 08 e 09 de junho; 02 e 03 de julho; 23 e 24 de julho; e 02 e 03 de setembro de 2020.

A seleção dos indivíduos foi realizada pelo CCZ-Foz, onde os bairros da cidade que possuem imóveis foram divididos em 5 distritos (norte, sul, leste, nordeste e oeste). Para obter uma amostra representativa de cada distrito foi utilizado o percentual de imóveis pertencentes a cada distrito, para dividir as amostras de cada fase do inquérito. Estes bairros receberam uma numeração de 1 a 1000, e estes números

foram sorteados pela plataforma “Sorteie-me”. Após a seleção dos quarteirões, as equipes foram direcionadas e abordaram o morador do primeiro imóvel aberto do quarteirão, coletando a amostra da pessoa que os recepcionou. Em caso de recusa, as equipes se dirigiram para o próximo imóvel aberto do quarteirão. Os participantes responderam um questionário eletrônico que incluía informações sociodemográficas (sexo, idade e local de residência) e histórico de sintomas, nos últimos 14 e 30 dias, compatíveis com a COVID-19, como febre, dor de cabeça, calafrios, dor de garganta, tosse, falta de ar, perda de olfato e paladar (Figura 3).

Amostras de sangue foram coletadas em um sistema de vácuo, com tubo ativador de coágulo e gel de separação, identificado e armazenado em caixas térmicas com temperatura controlada, permanecendo de 2°C a 8°C até o envio para o Laboratório de Tecnologia de Desenvolvimento de Vacinas da Universidade Federal da América Integração Americana (UNILA). No laboratório, as amostras foram centrifugadas e o soro armazenado a uma temperatura de -20°C, para detecção de IgG pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) desenvolvido internamente (*in-house*), conforme RDC 302/2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária de Brasil (ANVISA).

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme protocolo sob o número 36189220.3.0000.8527 e todos os voluntários concordaram em participar da pesquisa.



Figura 3. Coleta de amostra de sangue realizada por enfermeiros do HMPGL com apoio do CCZ-FOZ—
Fonte: PMFI/Divulgação.

4.3. ANÁLISE SOROLÓGICA POR *ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY* (ELISA)

Microplacas de 96 poços (Corning®) foram sensibilizadas com 1 µg de antígeno total viral / poço, e mantidas em temperatura de geladeira por 12h. Depois disso, as placas foram lavadas 3 vezes com solução salina tamponada mais 0,05% de tween 20 (PBS-T). As placas foram bloqueadas com 100 µl de solução de bloqueio (Bovine Fetal Serum-SFB + PBS-T) / poço e mantido em temperatura ambiente (RT) por 30 min e lavado novamente 3 vezes com PBS-T. As amostras de soro foram diluídas 1/100 em PBS-T e mantidas por 30 min a 37°C, lavado 3 vezes com PBS-T. Em seguida, os anticorpos IgG anti-humanos conjugados foram adicionados na diluição de 1 / 30.000 (Sigma-Aldrich TM), e mantidos por 30 min a 37°C, lavado 3 vezes e adicionado cromogênio TMB, por 15 min a 37°C. A reação foi interrompida com 35 µL de H₂SO₄ a 1M, e as leituras foram realizadas no comprimento de onda de 450 nm. O cut-off foi estabelecido a partir da média do controle negativo (incluído em cada teste) mais o fator de correção (fator=2). O ELISA interno mostrou uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 99% para anticorpos das classes IgG específicos contra SARS-CoV-2 (Figura 4).



Figura 4. ELISA para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2. Fonte: Arquivo pessoal.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O número total de infecções foi estimado multiplicando a soroprevalência com a população estimada de Foz do Iguaçu. A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism 5.0 (Prism Software, CA, EUA). A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As análises foram realizadas utilizando o teste de comparação de médias. As diferenças foram consideradas significativas em $P < 0,05$.

5. RESULTADOS

O total de amostras analisadas nos cinco inquéritos foi de 3.581 voluntários (Tabela 1). Os participantes não manifestaram nenhum sintoma 14 dias antes do teste.

Tabela 1 — Dias de realização das coletas, total de indivíduos pesquisados e de reagentes em cada inquérito sorológico, em Foz do Iguaçu, PR, realizados entre maio e setembro de 2020.

Inquérito	Dias da coleta	Total de Indivíduos	Reagentes (%) (IC 95%)
1	14 e 15 de maio	924	4,44 (11.472 pessoas)
2	08 e 09 de junho	578	28,02 (72.461 pessoas)
3	02 e 03 de julho	657	35,36 (91.293 pessoas)
4	23 e 24 de julho	919	37,21 (96.211 pessoas)
5	02 e 03 de setembro	507	21,1 (65.427 pessoas)

Fonte: a autora, 2020.

Esses resultados indicam que o número de pessoas infectadas foi maior que os dados oficiais. Além disso, os resultados indicaram que após três meses, em média, em uma escala populacional, há uma redução de 25,01% na taxa de anticorpos IgG em pessoas que vieram para entrar em contato com SARS-CoV-2. Entre a terceira e a quarta coleta (35,36% e 37,21%), os índices ficaram dentro da margem de erro de 5%, indicando estagnação na soroconversão (Figura 5).

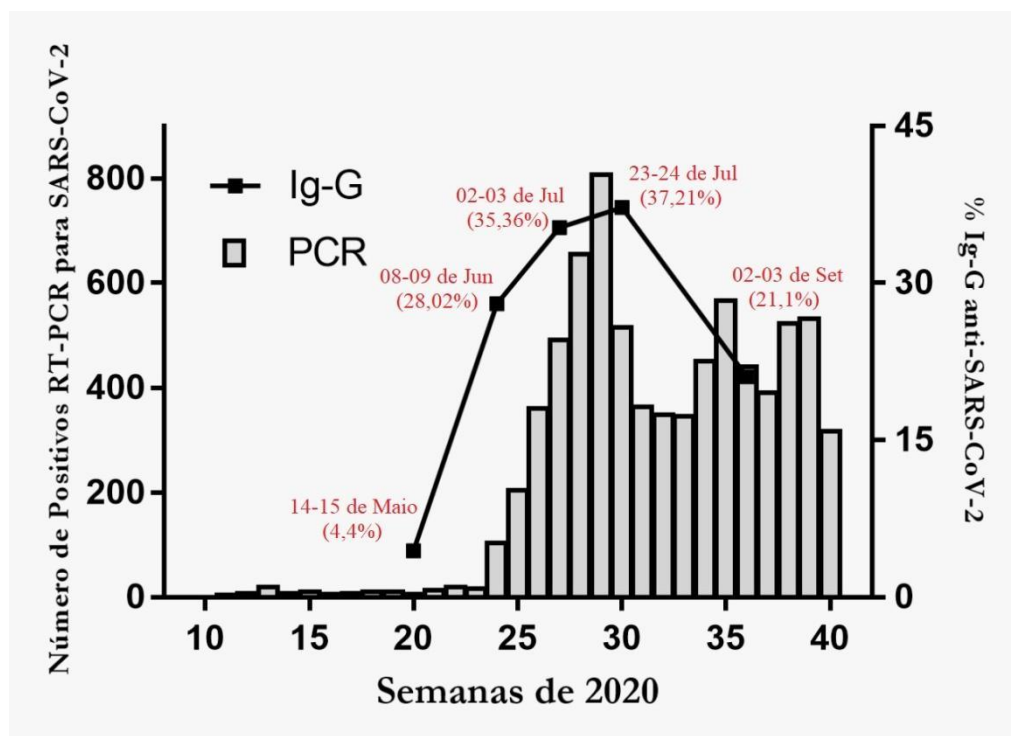


Figura 5. Perfil da resposta humoral anti-SARS-CoV-2 em escala populacional e individual na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil entre maio e setembro de 2020.

Devido à falta de informações, para as análises de soroprevalência de acordo com o sexo e a idade foram considerados 3.521 participantes, onde 2.120 (60,21%) eram mulheres e 1.401 (39,79%) eram homens. A prevalência de anticorpos anti-SARS-CoV-2 entre os homens foi de 26,27%, e nas mulheres 23,87%, no entanto, não houve diferença estatística ($p > 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 — Características sociodemográficas e soroprevalência da população analisada.

Resultados do teste de sorologia SARS-CoV-2		
	Detectáveis	Não detectáveis
Faixa etária		
1 a 9 anos	3 (75,00%)	1 (25,00%)
10 a 19 anos	35 (37,23%)	56 (62,77%)
20 a 29 anos	146 (29,98%)	341 (70,02%)
30 a 39 anos	143 (23,44%)	467 (76,56%)
40 a 49 anos	147 (23,75%)	472 (76,25%)
50 a 59 anos	158 (22,35%)	549 (77,65%)

60 a 69 anos	146 (23,32%)	480 (76,68%)
70 a 79 anos	82 (27,61%)	215 (72,39%)
acima de 80 anos	14 (18,18%)	63 (81,82%)
Sexo		
Homens (n= 1401)	368 (26,27%)	1033 (73,73%)
Mulheres (n= 2120)	506 (23,87%)	1614 (76,13%)
Valor p>0,05	0,3333	

Os valores de soroprevalência foram proporcionais ao número de indivíduos por grupo, conforme tabela 3. Assim, a idade não se mostrou um fator limitante para o surgimento de indivíduos soropositivos para SARS-CoV-2.

Tabela 3 — Porcentagem de soroprevalência entre as faixas etárias analisadas.

Faixa etária	% pessoas por faixa etária	Soroprevalência
1 a 9 anos	0,114%	0,085%
10 a 19 anos	2,670%	0,994%
20 a 29 anos	13,831%	4,147%
30 a 39 anos	17,325%	4,061%
40 a 49 anos	17,580%	4,175%
50 a 59 anos	20,080%	4,487%
60 a 69 anos	17,779%	4,147%
70 a 79 anos	8,435%	2,329%
acima de 80 anos	2,187%	0,398%

6. DISCUSSÃO

O levantamento epidemiológico dos casos de infecção por SARS-CoV-2 é o principal dado para entendimento da evolução da doença em uma região e para implementação de políticas de prevenção e controle, na intensidade e combinação certa, devido a sua importância, os efeitos colaterais socioeconômicos e as complexidades sociais e comportamentais (LAI et al., 2020; RUSSO, 2020). As decisões sobre a instauração de decretos de restrição na cidade consideram critérios, como o cenário epidemiológico da COVID-19 em Foz do Iguaçu para prevenção à disseminação do novo Coronavírus (FOZ DO IGUAÇU, 2020b).

Prado e colaboradores (2020) estimaram que o número real de casos no Brasil foi cerca de 11 vezes mais alto do que o número oficial de casos notificados. As pesquisas sorológicas com análises repetidas permitem monitorar a progressão da soroprevalência ao longo da epidemia (WHO, 2020). O presente estudo observou que a taxa de soroprevalência foi maior que o número de pessoas positivas pelo qRT-PCR, indicando a substantificação dos dados. Alguns autores estimaram que cerca de 80% dos casos se apresentam como assintomáticos ou oligossintomáticos e, na maioria das vezes, não são diagnosticados por não procurarem assistência médica, pela ausência de sintomas clínicos (WU; MCGOOGAN, 2020b; HE et al., 2021). As infecções não diagnosticadas, mesmo que sem apresentar sintomas, podem transmitir o vírus a outras pessoas, sendo um fator significativo na rápida progressão da pandemia (ECKERLE; MEYER, 2020; ZOU et al., 2020). O longo período de incubação do vírus também contribui para a dificuldade de diagnóstico preciso e precoce (RONG et al., 2020).

Além disso, houve uma limitação na aquisição de insumos importados durante o curso da pandemia, devido à demanda mundial e capacidade dos laboratórios para realização de uma ampla testagem (MAGNO et al., 2020). Esses fatores levaram ao Ministério da Saúde (MS) orientar a testagem apenas dos casos mais graves, o que contribui para um elevado grau de subnotificação (MS, 2020). Essa restrição dos testes pode levar a uma falsa ideia de controle da doença e, conseqüentemente, levar ao declínio na implementação de medidas de controle (PRADO et al., 2020).

Alguns países, como o Reino Unido, Suécia e Estados Unidos levantaram o debate do uso da imunidade de rebanho, como medida para tentar evitar a crise

econômica, gerada por medidas mais restritivas, como o *lockdown* ou decretos e planejar a volta gradativa das atividades na população (ASCHWANDEN, 2020). Um estudo sorológico por amostragem de conveniência, da população local de Manaus, realizado de fevereiro a outubro de 2020, observou que 76% da população era soropositiva para SARS-CoV-2 em outubro de 2020 (BUSS et al., 2020). As hospitalizações por COVID-19 permaneceram baixas de maio a novembro, apesar do relaxamento das medidas de controle durante esse período. No entanto, mesmo após atingir o limite teórico de imunidade de rebanho, estimada a partir da cepa original, ainda ocorreu a segunda onda de casos em janeiro de 2021, sendo ainda mais fatal (SABINO et al., 2021). Esses resultados evidenciam que a imunidade do vírus não é estável, com isso, o número de indivíduos suscetíveis aumenta na ausência de uma vacina e os surtos reaparecem (ASCHWANDEN, 2020). O limite da imunidade de rebanho ainda é um fator questionado, pois o mesmo é calculado a partir do R_0 e este pode ser afetado por fatores sociocomportamentais, cepa analisada, fatores ambientais e biológicos que influenciam a dinâmica de transmissão do patógeno (DELAMATER et al., 2019).

Atualmente, já foi identificado o aparecimento de novas cepas com mutações na proteína S (variantes alfa, beta, delta, gama e ômicron) que apresentam níveis de transmissão maiores do que a cepa original (TAO et al., 2021; LIPPI; HENRY, 2021; OMS, 2021). Quanto mais pessoas forem infectadas por cada indivíduo que tem o vírus, maior será a proporção da população que precisa ser imune para alcançar a imunidade de rebanho (ASCHWANDEN, 2020). No caso do SARS-CoV-2, antes do espalhamento das variantes, o limite da imunidade é calculado em aproximadamente 67% para um $R_0 = 3$ (FONTANET; CAUCHEMEZ, 2020). No entanto, já foram relatados R_0 entre 5 e 9 casos secundários por cada infecção, que sugerem que o limite da imunidade teria uma taxa de aproximadamente 80% (SANCHE et al., 2020). Para atingir esse limite através da infecção natural, poderia ocorrer uma sobrecarga ao sistema de saúde, levando a um grande número de mortes (BARREIRO, 2020).

A capacidade de estabelecer imunidade de rebanho contra SARS-CoV-2 depende da suposição de que a infecção com o vírus gera imunidade protetora (RONDOLPH, 2020). Ainda não compreendemos muito sobre a cinética e memória imunológica, com isso, o uso da imunidade de rebanho se tornaria um risco. Observamos uma queda na titulação após o terceiro mês da infecção. Esse achado corrobora com

estudo realizado por Long e colaboradores (2020) que observaram uma diminuição da resposta imune após 2 a 3 meses de infecção. Além disso, casos assintomáticos apresentaram uma resposta humoral mais fraca do que o grupo sintomático, com uma duração inferior (LIU et al., 2020b). No estudo, nenhum dos participantes relatou qualquer sintoma nos últimos 14 e 30 dias da coleta. Apesar do declínio dos níveis de anticorpos, Anand e colaboradores (2020) observaram persistência de células B de memória para SARS-CoV-2 até 8 meses após o início dos sintomas. Assim, a queda na titulação, não implica necessariamente em perda da proteção, devido às respostas celulares contra a infecção (ANAND et al., 2020). Apesar disso, já foram relatados alguns casos de reinfecção (WEST; EVERDEN; NIKITAS, 2021; TILLET et al., 2021). Esses dados servem de alerta para as estratégias de imunização em massa, bem como para o momento dos reforços vacinais.

Não foi identificada diferença estatística nos títulos de anticorpos entre homens e mulheres. Alguns estudos de base populacional demonstraram diferenças nas taxas de soroprevalência entre homens e mulheres, observando uma maior prevalência em homens (HE et al., 2020). Isso pode estar relacionada a uma mutação no gene TLR7 (Receptor Toll-like 7), ligado ao cromossomo X, que produz proteínas importantes para detectar a entrada do vírus, além da maior expressão da ACE 2 em homens, tornando-os mais vulneráveis (ASANO et al., 2021; GEMMATI et al., 2020; PATEL et al., 2020). Além disso, as mulheres apresentam resposta humoral e celular mais robustas, moduladas por hormônios sexuais (RETTEW; HUET-HUDSON; MARRIOTT, 2020).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados sorológicos indicaram que a população de Foz do Iguaçu já apresentava contato com o SARS-CoV-2 antes dos resultados oficiais de positividade na qRT-PCR. Isto indica que a testagem somente de sintomáticos é ineficiente na tentativa de contenção do vírus numa população, visto que os assintomáticos passam despercebidos e com ampla capacidade de disseminação viral, o que certamente ocorreu em todos os países que adotaram a mesma política de testagem somente dos sintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. ANAND, Sai Priya et al. Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to 8 months post-symptom onset. **Cell Reports Medicine**, p. 100290, 2021.
2. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Produtos para diagnóstico in vitro de COVID-19 regularizados**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/prioridade-de-analise-em-situacoes-de-aumento-da-seguranca-de-uso-dos-produt-1/33912?inheritRedirect=true>. Acesso em: 30 de out. 2020.
3. ASANO, Takaki et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~ 1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. **Science Immunology**, v. 6, n. 62, p. eabl4348, 2021.
4. ASCHWANDEN, Christie. The false promise of herd immunity for COVID-19. **Nature**, p. 26-28, 2020.
5. BOBAN, Marko. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. **International Journal of Clinical Practice**, p. e13868, 2020.
6. BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1169-recomendacao-n-039-de-12-de-maio-de-2020>> Brasília, DF, 2020.

8. BRITO, Sávio Breno P. et al. Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.
9. "BRITTON, Tom; BALL, Frank; TRAPMAN, Pieter. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. **Science**, v. 369, n. 6505, p. 846-849, 2020.
10. BUSS, Lewis F. et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. **Science**, v. 371, n. 6526, p. 288-292, 2021.
11. CHAN, Jasper Fuk-Woo et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.
12. CHANG, De et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1092-1093, 2020.
13. CHAO, Yin Xia; RÖTZSCHKE, Olaf; TAN, Eng-King. The role of IgA in COVID-19. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 182, 2020.
14. CHEN, Guang et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620-2629, 2020c.
15. CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020a.

16. CHEN, Rongrong et al. The spatial and cell-typed distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 1860, 2021.
17. CHEN, Yiyin et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing research reviews**, v. 65, p. 101205, 2021.
18. CHEN, Zeyu; WHERRY, E. John. T cell responses in patients with COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 9, p. 529-536, 2020b.
19. CHOE, PyoengGyun et al. MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, 2015. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 7, p. 1079, 2017.
20. CHU, Daniel KW et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. **Clinical chemistry**, v. 66, n. 4, p. 549-555, 2020.
21. CLAPHAM, Hannah et al. Seroepidemiologic study designs for determining SARS-COV-2 transmission and immunity. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 9, p. 1978, 2020.
22. CUI, Jie; LI, Fang; SHI, Zheng-Li. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.
23. DE BRUIN, Yuri Bruinen et al. Initial impact of global risk mitigation measures taken during the combatting of the COVID-19 pandemic. **Safety science**, v. 128, p. 104773, 2020.
24. DE WIT, Emmie et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523-534, 2016.

25. DELAMATER, Paul L. et al. Complexity of the basic reproduction number (R_0). **Emerging infectious diseases**, v. 25, n. 1, p. 1, 2019.
26. DISPINSERI, Stefania et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2021.
27. ECKERLE, Isabella; MEYER, Benjamin. SARS-CoV-2 seroprevalence in COVID-19 hotspots. **The Lancet**, v. 396, n. 10250, p. 514-515, 2020.
28. FONTANET, Arnaud; CAUCHEMEZ, Simon. COVID-19 herd immunity: where are we?. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 10, p. 583-584, 2020.
29. FOZ DO IGUAÇU. Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI). Diário Oficial Nº 3805 de 15 de março de 2020. Decreto Nº 27.963, de 15 de MARÇO de 2020. Dispõe sobre as medidas de controle e prevenção para enfrentamento da emergência em saúde pública de importância internacional decorrente do Novo Coronavírus (COVID-19). Disponível em <https://portal.unila.edu.br/mestrado/biociencias/arquivos/PMFI_Decreto_2020.27963_coronavirus_2020_medidas_controle.pdf>. Acesso: 10 mar. 2021a.
30. FOZ DO IGUAÇU. Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI). Diário Oficial Nº 3805 de 15 de março de 2020. DECRETO Nº 28.026, DE 9 DE ABRIL DE 2020. Dispõe sobre as medidas de controle e prevenção para enfrentamento da emergência em saúde pública de importância internacional decorrente do Novo Coronavírus (COVID-19). Disponível em: <https://solutudo-cdn.s3.sa-east-1.amazonaws.com/prod/adv_files/5e725faa-1a64-45ad-9bb6-66e8ac1e0bed/630ad8e7-5188-48ad-8a16-8b8cd9b19d94.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2021b.

31. FRUEHWIRTH, Marcelo et al. Resultado falso negativo no diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 em amostras com inibidores de amplificação. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.
32. GARCÍA, Luis F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1441, 2020.
33. GEMMATI, Donato et al. COVID-19 and individual genetics susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males?. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 10, p. 3474, 2020.
34. GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
35. HARTENIAN, Ella et al. The molecular virology of coronaviruses. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 37, p. 12910-12934, 2020.
36. HE, Zhenyu et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. **The Lancet**, v. 397, n. 10279, p. 1075-1084, 2021.
37. HELMY, Yosra A. et al. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020.
38. HENRY, Ronnie. Etymologia: coronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 5, p. 1027, 2020.

39. HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.
40. HOU, Hongyan et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. **Clinical & translational immunology**, v. 9, n. 5, p. e1136, 2020.
41. HU, Ben et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1-14, 2020.
42. HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades [Internet]. Brasília, DF: IBGE; 2017. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/pr/foz-do-iguacu/panorama/>>. Acesso em: 10 Jul. 2021.
44. JAMILLOUX, Yvan et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. **Autoimmunity reviews**, p. 102567, 2020.
45. JIN, Jian-Min et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. **Frontiers in public health**, v. 8, p. 152, 2020a.
46. JIN, Yujiao et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 49-52, 2020b.
47. JOHANSSON, Michael A. et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. **JAMA network open**, v. 4, n. 1, p. e2035057-e2035057,

2021. JOHANSSON, Michael A. et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. **JAMA network open**, v. 4, n. 1, p. e2035057-e2035057, 2021.
48. JU, Bin et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. **Nature**, v. 584, n. 7819, p. 115-119, 2020.
49. KAMPF, Günter et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. **Journal of hospital infection**, v. 104, n. 3, p. 246-251, 2020.
50. KELLAM, Paul; BARCLAY, Wendy. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. **The Journal of general virology**, v. 101, n. 8, p. 791, 2020.
51. LAI, Chih-Cheng; WANG, Jui-Hsiang; HSUEH, Po-Ren. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020.
52. LI, Chun; REN, Linzhu. Recent progress on the diagnosis of 2019 Novel Coronavirus. **Transboundary and emerging diseases**, v. 67, n. 4, p. 1485-1491, 2020c.
53. LI, Huanjie et al. Transmission routes analysis of SARS-CoV-2: a systematic review and case report. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 8, p. 618, 2020.b
54. LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **New England journal of medicine**, 2020a.
55. LIPPI, Giuseppe; HENRY, Brandon M. How will emerging SARS-CoV-2 variants impact herd immunity?. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 7, 2021.
56. LIU, Lihong et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 450-456, 2020c.

57. LIU, Xuemei et al. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 1269-1274, 2020b.
58. LIU, Ying et al. The reproduction number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal of travel medicine**, 2020a.
59. LONG, Quan-Xin et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature medicine**, v. 26, n. 6, p. 845-848, 2020a.
60. LONG, Quan-Xin et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nature medicine**, v. 26, n. 8, p. 1200-1204, 2020b.
61. LOU, Bin et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 2, 2020.
62. LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
63. MAGNO, Laio et al. Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 25, p. 3355-3364, 2020.
64. MAK, Gannon CK et al. Evaluation of a rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 129, p. 104500, 2020.
65. MATHEW, Divij et al. Deep immunoprofiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. **Science**, v. 369, n. 6508, 2020.
66. MO, Hongying et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. **Respirology**, v. 11, n. 1, p. 49-53, 2006.

67. MORENS, David M. et al. The origin of COVID-19 and why it matters. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 103, n. 3, p. 955, 2020.
68. NASIRI, Mohammad Javad et al. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: systematic review and meta-analysis. **Frontiers in medicine**, v. 7, p. 459, 2020.
69. NEAGU, Monica. The bumpy road to achieve herd immunity in COVID-19. **Journal of Immunoassay and Immunochemistry**, v. 41, n. 6, p. 928-945, 2020.
70. NICOLA, Maria et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. **International journal of surgery**, v. 78, p. 185-193, 2020.
71. MER, Saad B.; YILDIRIM, Inci; FORMAN, Howard P. Herd immunity and implications for SARS-CoV-2 control. **Jama**, v. 324, n. 20, p. 2095-2096, 2020.
72. PADOAN, Andrea et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. **Clinica chimica acta**, v. 507, p. 164-166, 2020.
73. PAIXÃO, Balthazar et al. Estimation of COVID-19 under-reporting in the Brazilian States through SARI. **New Generation Computing**, p. 1-23, 2021.
74. PAN, Yang et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. **The Lancet infectious diseases**, v. 20, n. 4, p. 411-412, 2020.
75. PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Casos em investigação Coronavirus (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/corona_18032020.pdf>. Acesso em: 15 Jul. 2021.

76. PASCARELLA, Giuseppe et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 2, p. 192-206, 2020.
77. PATEL, Sheila K.; VELKOSKA, Elena; BURRELL, Louise M. Emerging markers in cardiovascular disease: Where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 40, n. 8, p. 551-559, 2013.
78. PAYNE, Susan. Family coronaviridae. **Viruses**, p. 149, 2017.
79. PEELING, Rosanna W. et al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. **The Lancet Infectious Diseases**, 2020.
80. PHELAN, Alexandra L.; KATZ, Rebecca; GOSTIN, Lawrence O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. **Jama**, v. 323, n. 8, p. 709-710, 2020.
81. PRADO, Marcelo Freitas do et al. Análise da subnotificação de COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, n. ahead, 2020.
82. PRATHER, Kimberly A.; WANG, Chia C.; SCHOOLEY, Robert T. Reducing transmission of SARS-CoV-2. **Science**, v. 368, n. 6498, p. 1422-1424, 2020.
83. QU, Jiuxin et al. Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 16, p. 2255-2258, 2020.
84. RUSSO, Ricardo de Mattos et al. Epidemiology, public policies and Covid-19 pandemics in Brazil: what can we expect. **Revista de Farmacologia UERJ**, v. 28, p. e49570, 2020.

85. RAI, Balram; SHUKLA, Anandi; DWIVEDI, Laxmi Kant. Estimates of serial interval for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Clinical epidemiology and global health**, v. 9, p. 157-161, 2021.
86. RANDOLPH, Haley E.; BARREIRO, Luis B. Herd immunity: understanding COVID-19. **Immunity**, v. 52, n. 5, p. 737-741, 2020.
87. RETTEW, Jennifer A.; HUET-HUDSON, Yvette M.; MARRIOTT, Ian. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. **Biology of reproduction**, v. 78, n. 3, p. 432-437, 2008.
88. RONG, Xinmiao et al. Effect of delay in diagnosis on transmission of COVID-19. **Math Biosci Eng**, v. 17, n. 3, p. 2725-2740, 2020.
89. SABINO, Ester C. et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. **The Lancet**, v. 397, n. 10273, p. 452-455, 2021.
90. SANCHE, Steven et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 7, p. 1470, 2020.
91. SEIDU, Abdul-Aziz et al. The role of testing in the fight against COVID-19: current happenings in Africa and the way forward. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 98, p. 237-240, 2020.
92. SEOW, Jeffrey et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. **Nature microbiology**, v. 5, n. 12, p. 1598-1607, 2020.

93. SETHURAMAN, Nandini; JEREMIAH, SundararajStanleyraj; RYO, Akihide. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. **Jama**, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 2020.
94. SETTE, Alessandro; CROTTY, Shane. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, 2021.
95. SHANG, Jian et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020.
96. SHIELDS, Adrian et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. **Thorax**, v. 75, n. 12, p. 1089-1094, 2020.
97. SMITHGALL, Marie C. et al. Types of assays for SARS-CoV-2 testing: a review. **Laboratory medicine**, v. 51, n. 5, p. e59-e65, 2020.
98. SUNGNAK, Waradon et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature medicine**, v. 26, n. 5, p. 681-687, 2020.
99. TANEJA, Veena. Sex hormones determine immune response. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1931, 2018.
100. TAO, Kaiming et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. **Nature Reviews Genetics**, p. 1-17, 2021.
101. TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363-374, 2020. TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity,

- inflammationandintervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363-374, 2020.
102. TILLET, Richard L. et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 52-58, 2021.
103. TUAILLON, Edouard et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. e39-e45, 2020.
104. TYRRELL, D. A. J. et al. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. **Lancet**, p. 76-7, 1966.
105. VABRET, Nicolas et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. **Immunity**, 2020.
106. VILLAPOL, Sonia. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. **Translational Research**, 2020.
107. WAJNBERG, Ania et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. **Science**, v. 370, n. 6521, p. 1227-1230, 2020.
108. WANG, Kai et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 3, p. e531-e539, 2021.
109. WEATHERHEAD, Jill E. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 12, 2020.
110. WEISS, Susan R.; LEIBOWITZ, Julian L. Coronavirus pathogenesis. **Advances in Virus Research**, v. 81, p. 85-164, 2011.

111. WEST, Jack; EVERDEN, Serenydd; NIKITAS, Nikitas. A case of COVID-19 reinfection in the UK. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 1, p. e52, 2021.
112. WHO (World Health Organization) et al. Classification of Omicron (B. 1.1. 529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. <[https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)>. Acesso em: 03 Dez. de 2021.
113. WHO (World Health Organization) et al. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection, 17 March 2020. World Health Organization, 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331656>>. Acesso em: 20 Nov. 2020.
114. WU, Chaomin et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 7, p. 934-943, 2020a.
115. WU, Li-Ping et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 10, p. 1562, 2007.
116. WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020b.
117. XU, Hao et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International journal of oral science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020b.

118. XU, Xin et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. **Nature medicine**, v. 26, n. 8, p. 1193-1195, 2020a.
119. YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
120. ZAKI, Ali M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.
121. ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.
122. ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, 2020.
123. ZIEGLER, Carly GK et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. **Cell**, v. 181, n. 5, p. 1016-1035. e19, 2020.
124. ZOU, Lirong et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 12, p. 1177-1179, 2020.

ANEXOS

ANEXO A — ARTIGO REFERENTE A ESTE TRABALHO PUBLICADO NA REVISTA Journal of General Virology.

JOURNAL OF
GENERAL VIROLOGY

RESEARCH ARTICLE

Viana et al., *Journal of General Virology* 2021;102:001684
DOI 10.1099/jgv.0.001684



Infection in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 can interfere with the achievement of robust immunity on a population scale

Kelvinson Viana^{1,*}, Luis Zarpelon¹, Andre Leandro², Maria Terencio¹, Renata Lopes², Caroline Martins², Isaak Silva², Alessandra Sibim¹, Fábio Marques³, Rafael da Silva³, Açucena Rivas¹, Adrieli Souza¹, Angelo dos-Santos¹, Sara Torres¹, Maria Garcia¹, Rodolfo Giunchetti⁴ and Wagner Chiba-de-Castro¹

Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continues to spread worldwide as a severe pandemic, and a significant portion of the infected population may remain asymptomatic. Given this, five surveys were carried out between May and September 2020 with a total of 3585 volunteers in the municipality of Foz do Iguaçu, State of Paraná, a triple border region between Brazil/Argentina/Paraguay. Five months after the first infection, volunteers were re-analysed for the production of IgG anti-Spike and anti-RBD-Spike, in addition to analyses of cellular immunity. Seroconversion rates ranged from 4.4% to a peak of 37.21% followed by a reduction in seroconversion to 21.1% in September, indicating that 25% of the population lost their circulating anti-SARS-CoV-2 antibodies 3 months after infection. Analyses after 5 months of infection showed that only 17.2% of people still had anti-RBD-Spike antibodies, however, most volunteers had some degree of cellular immune response. The strategy of letting people become naturally infected with SARS-CoV-2 to achieve herd immunity is flawed, and the first contact with the virus may not generate enough immunogenic stimulus to prevent a possible second infection.

VIANA, Kelvinson et al. Infection in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 can interfere with the achievement of robust immunity on a population scale. *Journal of General Virology*, v. 102, n. 11, p. 001684, 2021. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001684>.