

ARTIGO ORIGINAL

Fatores de risco clínicos para prever a duração da imunoresatividade do anticorpo anti-Sars-Cov-2 após infecção leve por COVID-19

Clinical risk factors for predicting anti-Sars-Cov-2 antibody immunoreactivity duration after mild COVID-19 infection

Maria da Penha Gomes Gouveia^{a,d,*}, Allan Gonçalves Henriques^b, Maria Eduarda Morais Hibner Amaral^b, Isac Ribeiro Moulaz^b, Jéssica Poleseb^c, Karen Evelin Monlevade Lança^b, Thayná Martins Gouveia^b, Bárbara Sthefany de Paula Lacerda^b, Beatriz Paoli Thompson^b, José Geraldo Mill^{c,d}, Valéria Valim^{c,d}



^aPrograma de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - Brazil;

^bDepartamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - Brazil;

^cDepartamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - Brazil;

^dHospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM-UFES/EBSERH) – Brazil.

Autor correspondente
mpgomesgov@gmail.com

Manuscrito recebido: julho 2022
Manuscrito aceito: novembro 2022
Versão online: março 2023

Resumo

Introdução: a doença causada pelo coronavírus (COVID-19) é complexa e multissistêmica. Ainda não se sabe se os sintomas da fase aguda estão correlacionados com a duração da resposta imune e com a persistência dos sintomas crônicos.

Objetivo: o presente estudo visa acessar e monitorar os sintomas clínicos do COVID-19, correlacionando-os com a produção de anticorpos neutralizantes.

Método: uma coorte de 69 profissionais da saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES/EBSERH) diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada via RT-PCR (Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) foram avaliados do início dos sintomas até seis meses depois. Exames laboratoriais de IgG e IgM foram utilizados para detectar a presença de IgG e IgM contra a proteína do nucleocapsídeo do vírus SARS-CoV-2 nas amostras de plasma sanguíneo. Sorologia de anticorpos IgG e IgM, função pulmonar via espirometria e avaliação clínica dos pacientes foram realizadas nos dias 15, 30, 45, 60, 90 e 180 após o início dos sintomas da doença.

Resultados: sessenta e nove profissionais da saúde (idade, 40 ± 10 anos; 74% mulheres) foram avaliados por seis meses. Todos apresentaram a forma leve a moderada do COVID-19. O número médio de sintomas foi 5.1 (± 2.3). O sintoma inicial mais comum foi dor muscular (77%), cefaleia (75%), anosmia (70%), ageusia (64%), coriza (59%), febre (52%), e tosse (52%). Após 30 dias, os pacientes mantiveram anosmia (18%), astenia (18%), adinamia (14%), dor muscular (7%), e ageusia (7%). Em relação à função pulmonar, 9.25% apresentaram padrão obstrutivo e todos recuperaram ao final dos seis meses. Dentre todos os participantes analisados, 18/69 (26%) não obtiveram nenhum valor de IgG e IgM considerados reagentes nos exames realizados. A curva sorológica de IgG mostrou um pico enquanto a de IgM apresentou seu maior valor médio no 15º dia. Houve um declínio progressivo e níveis similares aos basais aos 90. 15/53 (28%) permaneceram com IgG reagente após seis meses. Dor de garganta e dispneia foram considerados fatores de risco independentes, e os pacientes com esses sintomas tiveram 5,9 vezes mais chances de apresentar IgG reativa no 180º dia. Pacientes com diarreia tiveram quatro vezes mais chances de apresentar IgM reagente.

Conclusão: nossos achados mostraram que 26% dos pacientes não produziram uma resposta humoral pós-COVID-19 leve. Seus títulos de anticorpos caíram significativamente após 90 dias e apenas 28% mantiveram anticorpos IgG reativos após seis meses. Dor de garganta e dispneia foram preditores de maior duração da resposta imune humoral.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; anticorpos; imunorreatividade; fatores de risco.

Suggested citation: Gouveia MPG, Henriques AG, Amaral MEMH, Moulaz IR, Poleseb J, Lança KEM, Gouveia TM, Lacerda BSP, Thompson BP, Mill JG, Valim V. Clinical risk factors for predicting Anti-Sars-Cov-2 antibody immunoreactivity duration after mild COVID-19 infection. *J Hum Growth Dev.* 2023; 33(1):105-112. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v33.14298>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

Esta é uma pesquisa que visa compreender a imunorreatividade na doença COVID-19, quando ainda se faz necessário construir o conhecimento sobre um agente infeccioso que colocou o mundo em situação de pandemia. O vírus SARS-CoV-2 tem se espalhado rapidamente pelo mundo, exigindo grandes esforços para entender seus impactos no corpo humano, especialmente em relação aos mecanismos de defesa imunológica.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Em nosso estudo de coorte, sessenta e nove profissionais de saúde foram avaliados por seis meses, durante os quais foram realizadas sorologias de anticorpos IgG e IgM, exames de função pulmonar por espirometria e evoluções clínicas. Todos os indivíduos apresentaram COVID-19 leve a moderado. 26% não apresentaram valores reativos de IgG ou IgM em nenhuma das avaliações. Houve diminuição progressiva dos títulos de anticorpos e apenas 28% permaneceram com IgG reativa ao final da pesquisa. Dor de garganta e falta de ar foram considerados fatores de risco independentes, e os pacientes com esses sintomas tiveram 5,9 vezes mais chances de apresentar IgG reativa no 180º dia.

O que essas descobertas significam?

Esses achados mostram que um grande número de pacientes não produziu uma resposta humoral pós-COVID-19 leve e que os títulos de anticorpos caem significativamente com o passar do tempo. Dor de garganta e falta de ar foram preditores de maior duração da resposta imune humoral. Além disso, uma melhora nos parâmetros espirométricos associados à resolução clínica dos sintomas indica uma melhora geral na saúde do paciente após o estado inflamatório transitório, sem implicações de saúde a longo prazo.

Highlights

- Uma coorte de 69 trabalhadores de saúde do HUCAM-UFES/EBSEH com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR foi avaliada desde o início dos sintomas até seis meses.
- 26% dos pacientes não produziram uma resposta humoral pós-COVID-19 leve.
- Dor de garganta e falta de ar são preditores de maior duração da resposta imune humoral, e pacientes com esses sintomas tiveram 5,9 vezes mais chances de apresentar IgG reativa no 180º dia.
- Pacientes com diarreia tiveram quatro vezes mais chances de apresentar IgM reativo.
- Os títulos de anticorpos caíram significativamente após 90 dias e apenas 28% mantiveram anticorpos IgG reativos após seis meses.

INTRODUÇÃO

O coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença respiratória causada pelo coronavírus respiratório agudo grave 2 (SARS-CoV-2). É capaz de causar um distúrbio multissistêmico complexo em pacientes¹ e é induzida por processos inflamatórios^{2,3}. Estudos têm demonstrado que a liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias desencadeada por respostas imunológicas exacerbadas está diretamente relacionada à agressividade da doença²⁻⁴. No entanto, o padrão de resposta imunológica humoral e a cinética de anticorpos em pacientes e suas implicações na memória imunológica não foram totalmente elucidados. Embora as complicações causadas pelo COVID-19 tenham levado a mais de 6,5 milhões de mortes em todo o mundo, de acordo com o painel da OMS, e mais de 657 milhões de casos confirmados, a maioria das pessoas infectadas tende a ter uma apresentação leve a moderada, onde aproximadamente 40% são leves e 40% moderados³. Esses pacientes não precisam de internação ou cuidados intensivos⁵.

Além disso, estudos recentes têm investigado se os sintomas persistentes indicam sequelas que poderiam estar relacionadas à função pulmonar ou outras alterações sistêmicas⁶. Exemplos disso incluem COVID de longa duração, considerado quando sintomas são persistentes por semanas ou meses; condições pós-COVID-19, conhecidas como qualquer problema de saúde recorrente, novo ou persistente apresentado após mais de quatro semanas após a doença COVID-19⁷; e a implicação dessas condições na vacinação são novas preocupações relacionadas ao COVID-19 em todo o mundo. Acreditamos que as observações de apresentações sintomáticas leves ajudam a obter conhecimento do resultado natural da doença (8), proporcionando aplicabilidade clínica a curto prazo e contribuindo para a compreensão a longo prazo do tratamento e prevenção de cenários mais graves.

A COVID-19 é uma doença multissistêmica

complexa e ainda não é bem conhecido se os sintomas na fase aguda se correlacionam com a duração da resposta imune e a persistência dos sintomas crônicos. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar e monitorar os sintomas clínicos de uma coorte de trabalhadores da saúde durante seis meses e correlacioná-los com a produção de anticorpos neutralizantes.

MÉTODO

Desenho do estudo

Este estudo longitudinal foi realizado na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) em Vitória/ES e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM/UFES) sob protocolo no. 4.058.734. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento antes da inscrição. Este estudo teve como objetivo realizar um acompanhamento longitudinal de 6 meses (de 28 de abril a 26 de agosto de 2020) em uma coorte de profissionais de saúde entre 18 e 70 anos com diagnóstico confirmado de COVID-19 via RT-PCR para SARS-CoV-2 para avaliar a duração de sua resposta imune humoral, detectando seus níveis séricos de anticorpos IgM e IgG. Além disso, estudamos se os sintomas clínicos eram fatores de risco para a duração da resposta imune humoral. Todos os pacientes foram submetidos a testes de função pulmonar e avaliação clínica durante o período do estudo.

Os critérios clínicos para COVID-19 foram definidos como (1) pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse ou coriza; (2) síndrome gripal mais dispneia, dor torácica ou saturação de O₂ inferior a 93% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou face; ou (3) anosmia ou ageusia súbita sem relatos de outros sintomas prévios. A gravidade da doença foi categorizada de acordo com a

apresentação clínica do paciente, em: 1) leve, apenas com sintomas gripais, ou 2) grave, quando se apresenta com pneumonia ou síndrome respiratória aguda grave (SARS). Todos os casos foram confirmados por RT-PCR.

Após o recrutamento, os participantes foram avaliados nos dias 15, 30, 45, 60, 90 e 180 (D15, D30, D45, D60, D90 e D180, respectivamente) após o início dos sintomas. Os sintomas foram monitorados durante o acompanhamento. Um teste sorológico foi realizado em cada avaliação para avaliar a cinética dos anticorpos ao longo do tempo. No 15º dia, um questionário clínico padronizado foi aplicado para definir o perfil demográfico dos participantes. No 30º dia, foram realizadas medidas antropométricas, bioimpedância, medida da pressão arterial, eletrocardiograma (ECG), teste de velocidade de onda de pulso (VOP) e espirometria. No 60º dia não foram realizados outros exames além da coleta de sangue para posterior análise do soro de anticorpos. Aos 90 e 180 dias, repetiram-se as sorologias acima referidas, realizando-se eletrocardiograma e espirometria nos pacientes que apresentavam alteração no exame anterior.

Em relação à análise da função pulmonar, incluímos apenas pacientes que realizaram testes de espirometria 30 dias após os sintomas iniciais de COVID-19. Pacientes com história de doença pulmonar foram excluídos e pacientes com espirometria alterada foram reavaliados. Os dados foram avaliados por meio de análises descritivas e comparativas das medidas do exame.

Confirmation of SARS-CoV-2 infection via RT-PCR using clinical specimens

A presença de SARS-CoV-2 foi confirmada usando os seguintes kits de RT-PCR: PCR fluorescente de SARS-CoV-2 (MACCURA, China; genes-alvo: E, ORF e N); OneStep/COVID-19 (Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBMP, Brasil; genes-alvo: ORF e N); Kit TaqPath™ COVID 19 CE IVD RT PCR (Thermo Fisher Scientific, EUA; genes-alvo: S, ORF e N); e 2019-nCoV RUO Kit (IDT - Integrated DNA Technologies, EUA; genes-alvo: N1 e N2). Nenhum dos fabricantes listados acima esteve envolvido na avaliação e interpretação dos resultados do estudo. As respectivas misturas de reação foram preparadas de acordo com as instruções do fabricante. A ciclagem térmica para transcrição reversa ou amplificação foi realizada usando os sistemas QuantStudio 5 e QuantStudio Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific). O limite de corte (valor de Ct) para cada amostra foi registrado e as amostras com valores de Ct < 36 foram consideradas positivas.

SARS-CoV-2-specific IgM and IgG immunoreactivity assessment

A presença de anticorpos IgM e IgG específicos contra a proteína do nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 foi avaliada usando um imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA; SARS-CoV-2 IgM assay; Abbott Laboratories, IL, EUA), usando um analisador de imunoensaio ARCHITECT i1000SR. Resultados > 1,4 para IgG ou >1,0 para IgM foram considerados positivos.

Análise estatística

IBM SPSS Statistics versão 24 e STATA versão 14.0 foram usados para análises estatísticas. Os dados categóricos foram apresentados como número de indivíduos e seus respectivos percentuais, enquanto as variáveis contínuas foram relatadas como média, mediana e desvio padrão. A avaliação da distribuição de probabilidade normal foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste não paramétrico de Friedman foi usado para comparar os valores medianos dos níveis de IgG e IgM. Os testes t de Wilcoxon ou de Student para amostras pareadas foram usados para comparar as medianas ou médias dos testes paramétricos. O nível alfa de significância utilizado em todas as análises foi de 5%.

RESULTADOS

Inicialmente, um total de 73 indivíduos foram incluídos, no entanto, quatro foram excluídos devido a uma nova infecção por SARS-CoV-2 portanto, 69 pacientes participaram na análise final. Todos os pacientes apresentaram sintomas leves a moderados. A média de idade da coorte de pacientes foi de 40 (± 10) anos e era predominantemente do sexo feminino (74%; N=54). Dos 69 pacientes, 55 (78,77%) tinham histórico médico de comorbidades: 9 (12,3%) eram hipertensos, 2 (2,7%) tinham diabetes tipo 2, 25 (36,23%) tinham pré-obesidade e 19 (27,54%) tinha obesidade. Verificou-se que 21,74% dos pacientes faziam uso de pelo menos um medicamento para doença crônica, 17,7% eram tabagistas, 49 (71,01%) consumiam bebidas alcoólicas e 30 (43,48%) praticavam exercícios físicos. Mais detalhes sobre os dados demográficos dos pacientes são apresentados na Tabela 1. O número médio de sintomas que os pacientes apresentaram na fase aguda foi de 5,1 ($\pm 2,3$). Os sintomas mais comuns nessa fase foram dores musculares, cefaléia, anosmia e ageusia. No 30º dia, os principais sintomas relatados foram fadiga, expressa como astenia (18%), adinamia (14%), anosmia (18%), ageusia (7%) e dores musculares (7%).

Tabela 1: Características demográficas da coorte de profissionais de saúde avaliada neste estudo (n= 69)

Variáveis	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Contato com pacientes		
As vezes	11	15,94
Não	10	14,49
Sim	48	69,57
Local de trabalho no hospital		
Função administrativa	5	10,61

Continuação - Tabela 1: Características demográficas da coorte de profissionais de saúde avaliada neste estudo (n= 69)

Variáveis	Frequência (n)	Porcentagem (%)	
Atendimento ambulatorial (ambulatório, assistência social etc.)	13	16,67	
Atendimento a Pacientes Internados	24	28,79	
Serviço de apoio (laboratório, patologia, nutrição, farmácia)	6	19,70	
Outros locais	8	4,55	
Atuação profissional no hospital			
Administrative services	7	3,03	
Enfermeiro	11	13,64	
Técnico ou auxiliar de enfermagem	19	10,61	
Médico	13	16,67	
Farmacêutico/técnico de laboratório, biomédico ou radiológico	3	28,79	
Nutricionista	2	19,70	
Limpeza, transporte, manutenção	2	4,55	
Outras funções não listadas acima	9	3,03	
Home office			
Não	50	72,46	
Semi-presencial	6	8,70	
Sim	13	18,84	
Fatores de risco			
Diabetes	2	2,90	
Doenças respiratórias (asma, DPOC*, etc.)	3	4,35	
Hipertensão Arterial Sistêmica	12	17,40	
Obesidade	10	14,50	
Outras	16	23,20	
Fumante			
Não	51	82,26	
Sim	2	3,23	
Passado em qualquer tempo	9	14,52	
Frequência de uso de álcool			
Raramente	37	53,62	
4 ou mais vezes por semana	1	1,45	
23 vezes por semana	11	15,94	
Atividade física			
Não	39	56,52	
Sim	30	43,48	
Variáveis	Mínimo - Máximo	Mediana	Média (±DP)
Idade (anos)	22 - 62	38	40,0 (± 10)
Número de sintomas fase aguda	1 - 11	5	5,1 (± 2,3)

* DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. Fonte: autor.

A função pulmonar de 54 pacientes foi avaliada por espirometria (15 não realizaram a prova de função pulmonar por diagnóstico prévio de doença respiratória). A maioria desses pacientes eram mulheres (43/54; 79,6%), com idade média de 39,7 (±10,1) anos. Dentre os pacientes avaliados, cinco (9,25%) apresentavam padrão obstrutivo leve com VEF1/CVF abaixo do valor de referência e VEF1 > 60%. Nenhum dos pacientes apresentou padrão restritivo.

Três pacientes apresentaram sintomas respiratórios prolongados e foram medicados com beclometasona (400 µg, 12/12h) ou salbutamol (100 µg, medicação de resgate). Na segunda avaliação pulmonar (após 180 dias), todos os pacientes estavam assintomáticos e com função pulmonar normal segundo os parâmetros espirométricos (VEF1 e VEF1/CVF). Todas as medicações já foram suspensas após esta fase. O teste de Kolmogorov-Smirnov

apresentou distribuição não normal em todos os períodos de observação para IgG e IgM, portanto a técnica não paramétrica foi aplicada para esses dados. Houve diferença significativa nas medianas dos níveis de IgG e IgM em todas as avaliações ($p < 0,001$).

A curva sorológica de IgG apresentou mediana de pico no 30º dia (3,25). Em contraste, a curva de sorologia IgM teve o maior valor mediano no 15º dia (3,37), depois uma queda contínua nas avaliações subsequentes. As avaliações cinéticas dos anticorpos IgG e IgM são mostradas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

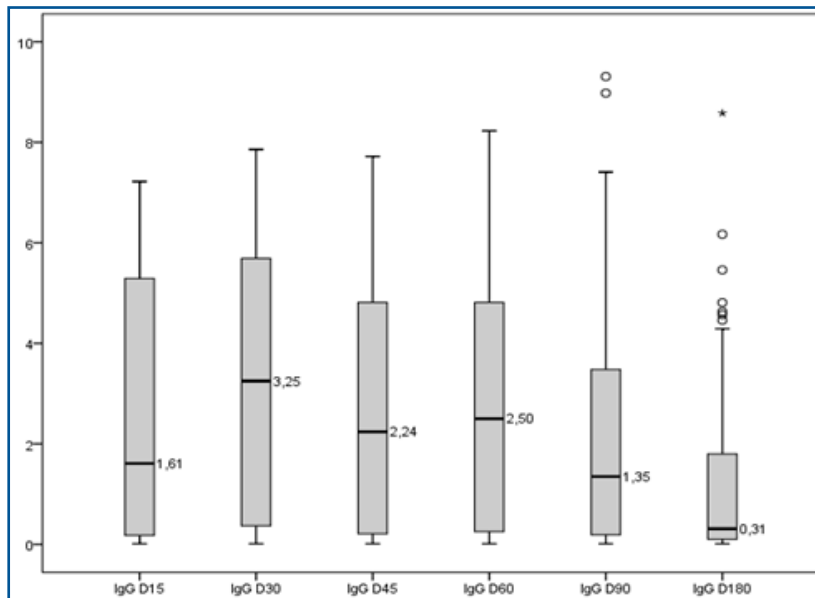


Figura 1: Cinética de IgG do nucleocapsídeo anti-SARS-CoV-2 em cada ponto de tempo. A presença de anticorpos IgM e IgG específicos contra a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 foi avaliada usando um imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA). Resultados $> 1,4$ são considerados positivos.

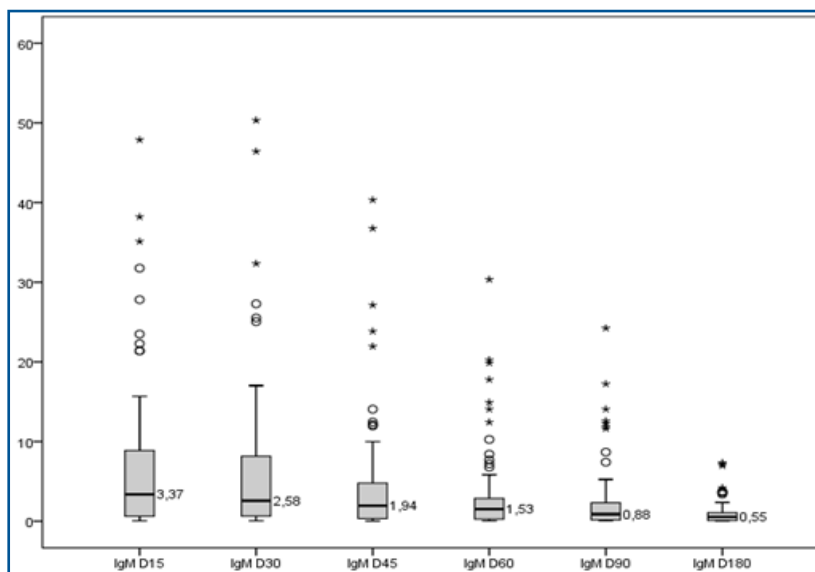


Figura 2: Cinética de IgM do nucleocapsídeo anti-SARS-CoV-2 em cada ponto de tempo. A presença de anticorpos IgM e IgG específicos contra a proteína do nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 foi avaliada usando um imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA), ensaio de anticorpos SARS-CoV-2 da Abbott (Abbott Laboratories, IL, EUA) pelo analisador de imunoensaio ARCHITECT i1000SR. Resultados $> 1,0$ são considerados positivos.

*D15, D30, D45, D60, D90 e D180 indicam 15, 30, 45, 60, 90 e 180 dias após o início dos primeiros sintomas, respectivamente.

De todos os participantes analisados, 26% não apresentaram valores reativos para IgG ou IgM em nenhuma avaliação. Dos 53 pacientes na avaliação de 180 dias, 72% eram não reativos e 28% e 26% tinham IgG e IgM reativos, respectivamente. Houve uma associação

significativa entre dor de garganta e falta de ar e níveis reativos de IgG. Pacientes com dor de garganta e falta de ar tiveram 5,4 e 5,9 vezes mais chances de ter uma IgG reativa no dia 180, respectivamente, do que pacientes sem esse sintoma. (Tabela 2).

Tabela 2: Associação entre dor de garganta e falta de ar com níveis reativos de IgG do nucleocapsídeo anti-SARS-CoV-2 em 180 dias.

Variável dependente - IgG (reativo)		Valor-P*	OR	intervalo de confiança 95%	
				Limite_inferior	Limite_superior
Falta de ar	Sim	0.038	5.962	1.102	32.255
Dor de garganta	Sim	0.023	5.383	1.257	23.047

* Regressão logística múltipla com método de seleção de variáveis para trás; 1 - Categoria de referência; significativo se $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Neste estudo, uma coorte de profissionais de saúde com COVID-19 leve foi avaliada para determinar a cinética de anticorpos e os fatores de risco clínicos durante a duração da resposta imune humoral durante a doença. Os sintomas mais comuns na fase aguda foram dores musculares, cefaléia, anosmia e ageusia. Após 30 dias, os principais sintomas foram fadiga, dores musculares, anosmia e ageusia. Da mesma forma, de acordo com um acompanhamento em pacientes com COVID-19 não crítico⁹, anosmia foi a queixa mais frequente aos 30 e 60 dias após o início dos sintomas, e 50% apresentaram astenia após 30 dias. Astenia/fadiga persistente também foi relatada após 60 dias em mais da metade dos pacientes em uma coorte italiana¹⁰, embora os pacientes não tenham sido classificados com base na gravidade da doença. Além disso, em um acompanhamento de seis meses em Wuhan, China¹¹, fadiga ou fraqueza muscular (63%) e dificuldade para dormir (26%) estiveram entre as queixas mais frequentes em pacientes com COVID-19 leve e moderado avaliados aproximadamente 186 dias após o início dos sintomas.

Os resultados deste estudo sugerem que sintomas persistentes como fadiga ou astenia podem estar entre os sintomas mais prejudiciais, pois podem dificultar o retorno do paciente às atividades normais, como trabalho e exercícios físicos, impactando diretamente na qualidade de vida. Por outro lado, a anosmia tem sido mais discutida como um potencial fator de estresse¹² do que uma deficiência física. Mesmo antes da pandemia de COVID-19, foi demonstrada uma correlação entre mudanças de humor desencadeadas pela perda do olfato¹³. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar as repercussões fisiológicas e psicológicas dessa condição.

A maioria dos profissionais de saúde deste estudo apresentou soroconversão para IgG; no entanto, 26% não apresentaram resposta humoral em nenhum momento. Estudos anteriores relataram níveis detectáveis de IgG de 95%¹⁴ and 92.6%¹⁵ em profissionais de saúde e casos leves a moderados, respectivamente. Sintomas mais leves e uso de métodos diferentes poderiam explicar as menores taxas de soroconversão observadas neste estudo.

Além disso, consistente com outros estudos sobre soroconversão¹⁶, os níveis séricos de IgG e IgM atingiram picos em diferentes períodos. Nossos resultados mostraram que os valores de IgG variaram mais entre os pacientes, resultando em dados mais dispersos do que os valores de IgM. Estudos argumentaram que tempo de duração e quantidade de produção de anticorpos é um fenômeno comum que pode estar associado a fatores individuais, como comorbidades e idade¹⁷. Nossos resultados mostraram que as medições de IgG atingiram o pico em

30 dias após o início dos sintomas e começaram a diminuir no dia 90, enquanto as medições de IgM começaram a diminuir a partir do dia 30, continuando até os dias 90 e 180. Da mesma forma, esse padrão também foi observado em um relatório de cinética de anticorpos em pacientes com COVID-19 leve a moderado, nos quais ocorreu uma leve diminuição nos títulos de anticorpos por volta de 90 dias¹⁸. Isso corrobora a hipótese de que uma resposta imunológica mais robusta e apresentada durante a fase precoce da infecção está relacionada à uma apresentação mais branda da doença, resultando em maior controle do desenvolvimento da doença¹⁹. Assim, considerando a correlação entre a gravidade dos sintomas e os níveis de IgG e IgM, também é possível associar esses padrões esperados com as apresentações sindrômicas observadas em pacientes em ambientes clínicos.

Em particular, observamos que dor de garganta e falta de ar foram fatores de risco independentes para uma maior duração da reatividade do anticorpo IgG, enquanto uma coorte prospectiva em uma população brasileira mostrou correlações semelhantes com maior frequência de pacientes com tosse¹⁵. Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que os sintomas respiratórios estão mais fortemente associados à resposta imune humoral no COVID-19.

Além disso, a avaliação da função pulmonar por meio da espirometria revelou padrões obstructivos leves em cinco pacientes durante os primeiros 30 dias após o início dos sintomas, apresentando melhora após seis meses de acompanhamento, sem nenhum paciente apresentar padrão restritivo após o início dos sintomas pós-COVID-19 leve. Esses resultados foram consistentes com um estudo de 47 pacientes com infecção leve por COVID-19, no qual nenhum dos pacientes apresentou comprometimento pulmonar quatro meses após o início dos sintomas iniciais medidos por espirometria²⁰. Isso indica que pode não haver comprometimento pulmonar persistente em pacientes com infecções leves a moderadas. No entanto, um estudo de acompanhamento de 4 meses mostrou que a capacidade de difusão da função pulmonar é comumente alterada no COVID-19, o que pode estar correlacionado com fadiga prolongada em pacientes²⁰. Embora não tenhamos conseguido avaliar esse fator neste estudo, outros relatos sugeriram que prejuízos na capacidade de difusão e, conseqüentemente, redução na capacidade de realizar trocas gasosas, estão correlacionados com danos mediados pela resposta imune ao sistema microcirculatório do pulmão²¹. Portanto, o comprometimento da função pulmonar devido a casos leves de COVID-19 não pode ser excluído. No entanto, os três pacientes de nossa amostra que apresentaram sintomas respiratórios persistentes que necessitaram de medicação

apresentaram melhora espirométrica nos valores de VEF1 e VEF1/CVF, indicando melhor fluxo aéreo. Além disso, no dia 180, todos os pacientes com comprometimento da função pulmonar na primeira avaliação apresentaram melhora em seus testes de segunda espirometria.

■ CONCLUSÃO

Nossos achados mostraram que 26% dos pacientes não produziram uma resposta humoral pós-COVID-19 leve e que os títulos de anticorpos caíram significativamente após 90 dias. 28% manteve anticorpos IgG reativos após seis meses. Dor de garganta e falta de ar foram preditores de maior duração da resposta imune humoral. Além disso, uma melhora nos parâmetros espirométricos associados à resolução clínica dos sintomas indica uma melhora substancial do quadro do paciente após o estado inflamatório transitório, sem implicações de saúde a longo prazo.

■ REFERÊNCIAS

1. Roberts, C. Michael, et al. "COVID-19: a complex multisystem disorder." *British Journal of Anaesthesia* 125.3 (2020): 238-242. doi:10.1016/j.bja.2020.06.013
2. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021 Jan;191(1):4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009. Epub 2020 September 11. PMID: 32919977; PMCID: PMC7484812.
3. Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, Batselova HM. Immunological aspects of COVID-19: What do we know?. *World J Biol Chem.* 2020;11(2):14-29. doi:10.4331/wjbc.v11.i2.14
4. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):250-256. doi: 10.1002/jmv.26232. Epub 2020 September 30. PMID: 32592501; PMCID: PMC7361342.
5. Ortiz-Prado, Esteban, et al. "Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS-CoV2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review." *Diagnostic microbiology and infectious disease* (2020): 115094. doi: 10.1093/nsr/nwaa009
6. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129. Published 2021 May 20. doi:10.1186/s12916-021-02003-7
7. Who, W. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. *Pediatr i Med Rodz.* 2020;16(1):9–26.
8. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ.* 2020 August 10;729:139021. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139021. Epub 2020 April 27. PMID: 32360909; PMCID: PMC7184970.
9. Carvalho-Schneider, Claudia, et al. "Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptom onset." *Clinical Microbiology and Infection* 27.2 (2021): 258-263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
10. Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324(6), 603–605 (2020). DOI: 0.1001/jama.2020.12603.
11. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
12. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Mood, Anxiety and Olfactory Dysfunction in COVID-19: Evidence of Central Nervous System Involvement? *Laryngoscope.* 2020 Nov;130(11):2520-2525. doi: 10.1002/lary.28964. Epub 2020 August 12. PMID: 32617983; PMCID: PMC7361512.
13. Schienle, A., Wolf, A., Tomazic, P.V. et al. Affective Personality Traits in Olfactory Dysfunction: the Role of Dysthymia and Arousal. *Chem. Percept.* 11, 72–76 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12078-017-9242-6>
14. Glück, Vivian, et al. "SARS-CoV-2-directed antibodies persist for more than six months in a cohort with mild to moderate COVID-19." *Infection* (2021): 1-8. DOI: 10.1007/s15010-021-01598-6.

Author Contributions

Todos os autores contribuíram para a realização da pesquisa e deste artigo.

Funding

Este trabalho foi realizado com o auxílio do CNPq (nºs 302518/2019-3 e 401870/2020) e apoio do Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES).

Acknowledgments

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, participantes e pesquisadores envolvidos no trabalho.

Conflicts of Interest

Os autores relatam não haver conflito de interesse.

15. Bichara, Carlos David Araújo, et al. "Dynamics of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies post-COVID-19 in a Brazilian Amazon population." *BMC Infectious Diseases* 21.1 (2021): 1-8. DOI: 10.1186/s12879-021-06156-x
16. Röltgen, Katharina, et al. "Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome." *Science immunology* 5.54 (2020). DOI: 10.1126/sciimmunol.abe0240
17. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1269-1274. doi:10.1080/22221751.2020.1773324
18. Wajnberg, Ania, et al. "Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months." *Science* 370.6521 (2020): 1227-1230.
19. Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, Cai Y, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun.* 2020 Nov 27;11(1):6044. doi: 10.1038/s41467-020-19943-y. PMID: 33247152; PMCID: PMC7699636.
20. Guler, Sabina A., et al. "Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study." *European respiratory journal* 57.4 (2021). DOI: 10.1183/13993003.03690-2020
21. Chen R, Gao Y, Chen M, Jian W, Lei C, Zheng J, et al. Impaired pulmonary function in discharged patients with COVID-19: more work ahead. *Eur Respir J.* 2020 July 23;56(1):2002194. doi: 10.1183/13993003.02194-2020. PMID: 32586883; PMCID: PMC7315814.

Abstract

Introduction: coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a complex multisystem disorder. It is not yet well known whether symptoms in the acute phase correlate with the duration of the immune response and the persistence of chronic symptoms.

Objective: this study aimed to assess and monitor the clinical symptoms of COVID-19 and correlate them with the production of neutralizing antibodies.

Methods: a cohort of 69 health workers at the University Hospital of the Federal University of Espírito Santo (HUCAM-UFES/EBSERH) diagnosed with SARS-CoV-2 infection confirmed via RT-PCR (Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction) were evaluated from the onset of symptoms up to six months. SARS-CoV-2 IgG and IgM assays were used to detect the presence of IgG and IgM against the nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 in serum samples. IgG and IgM antibody serology, pulmonary function via spirometry, and the clinical evolution of patients were performed at 15, 30, 45, 60, 90, and 180 days after the onset of COVID-19 symptoms.

Results: sixty-nine health workers (age, 40 ± 10 years; 74% women) were evaluated for six months. All subjects showed mild to moderate COVID-19. The mean number of symptoms was 5.1 (± 2.3). The most common initial symptoms were muscle pain (77%), headache (75%), anosmia (70%), ageusia (64%), runny nose (59%), fever (52%), and coughing (52%). After 30 days, the patients had anosmia (18%), asthenia (18%), adynamia (14%), muscle pain (7%), and ageusia (7%). Regarding lung function, 9.25% presented with an obstructive pattern, and all recovered after six months. Of all analyzed participants, 18/69 (26%) did not have any reactive IgG or IgM values in any of the assessments. The IgG serology curve showed a peak, whereas IgM had the highest mean value on the 15th day. There was a progressive decrease and levels similar to those at baseline after 90 days, and 15/53 (28%) remained with reactive IgG after six months. Sore throat and shortness of breath were found to be independent risk factors, and patients with these symptoms were 5.9 times more likely to have reactive IgG on the 180th day. Patients with diarrhea were four times more likely to have reactive IgM.

Conclusion: our findings showed that 26% of patients did not produce a humoral response post-mild COVID-19. Their antibody titers dropped significantly after 90 days, and only 28% maintained reactive IgG antibodies after six months. Sore throat and shortness of breath are predictors of a longer duration of the humoral immune response.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; antibodies; immunoreactivity; risk factors

©The authors (2023), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.