

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**TESE**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE PROFISSIONAIS DE**  
**SAÚDE COM COVID-19 PRÉ E PÓS-VACINAÇÃO**

Fábio Fernandes Dantas Filho

Porto Alegre, maio de 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**Características Clínicas E Desfechos De Profissionais De Saúde Com  
COVID-19 Pré E Pós-Vacinação**

Fábio Fernandes Dantas Filho

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutorado em Ciências Pneumológicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, maio de 2022

## Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

### CIP - Catalogação na Publicação

Dantas Filho, Fabio Fernandes  
Características Clínicas E Desfechos De  
Profissionais De Saúde Com Covid-19 Pré E  
Pós-Vacinação / Fabio Fernandes Dantas Filho. -- 2022.  
113 f.  
Orientadora: Denise Rossato Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2022.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Coronavírus. 4.  
Trabalhador de saúde. 5. Vacinação. I. Silva, Denise  
Rossato, orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus, que orchestra a sinfonia maravilhosa da natureza e da vida, e a tudo ilumina. Dedico especialmente à minha esposa Lia, meu amor em todas as coisas, e aos meus filhos Lucas e Lara, que são meus maiores tesouros.

“A cada um de nós compete uma tarefa específica,  
na difusão do bem.

Erga-se, para trabalhar, porque as tarefas são  
muitas e importantes, e poucos são os que têm  
consciência delas.

Ajude o mundo, para que o mundo possa ajudá-lo.  
Estenda seus braços eficientes no cultivo do Bem,  
para que, quando os recolher, os traga cheios dos  
frutos abençoados da felicidade e do amor.”

(Carlos Juliano Torres Pastorino)

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Denise Rossato Silva, sem a qual não seria possível escrever essa tese em tão curto tempo, e por quem guardo muito carinho e admiração.

Às minhas famílias de sangue e de coração, pois são meu porto seguro. E aos meus amigos, que são a família que eu recebi em vida, cada um em seu tempo e espaço.

À minha irmã de vida Karen Gomes d'Ávila, que segurou muitas pontas dentro e fora do Serviço de Medicina Ocupacional do HCPA, para que as engrenagens funcionassem enquanto eu trilhava esse caminho desafiador (e muitos outros).

Aos profissionais de saúde do SMO, colegas e amigos - verdadeiros guerreiros - que enfrentaram a pandemia de COVID-19 e cuidaram dos trabalhadores com garra, suor, sofrimento, dor e amor incondicionais - cada um de vocês têm espaço nessas palavras.

Aos meus colegas e amigos Márcia Ziebell Ramos, Rodrigo Pires dos Santos e Ricardo de Souza Kuchenbecker, sem os quais não teria conseguido algumas armas e ferramentas para mudar o mundo.

Aos mestres e professores em todas as retas e curvas dessa caminhada, que me ajudaram a perceber como pequenos somos na vastidão do conhecimento.

À diretoria executiva, assessores, técnicos, chefias e administradores do HCPA que direta ou indiretamente pavimentaram com apoio, confiança e trabalho conjunto a estrada para a minha liderança e o meu crescimento.

Aos trabalhadores de saúde, vidas que salvaram vidas nessa pandemia aterradora. Vidas que acolhem, cuidam e salvam vidas todos os dias. Em especial, por serem a razão do nosso fazer.

## **SUMÁRIO**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	<b>8</b>
RESUMO	<b>14</b>
INTRODUÇÃO	<b>17</b>
VIROLOGIA	19
Composição viral	21
O SARS-CoV-2 E A COVID-19	25
Epidemiologia	25
Transmissão	31
Período infeccioso	34
Infecções assintomáticas	36
Apresentação clínica da COVID-19	38
Achados laboratoriais da infecção por SARS-CoV-2	45
Achados de imagem da infecção por SARS-CoV-2	48
Espectro de gravidade e desfechos fatais	51
Fatores de risco relacionados a desfechos graves e fatais	54
Diagnóstico da infecção por SARS-Cov-2 e da COVID-19	59
COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE	<b>63</b>
O impacto da vacinação entre profissionais de saúde	69
JUSTIFICATIVA	<b>74</b>
OBJETIVOS	<b>76</b>
Objetivo primário:	76
Objetivos secundários:	76
REFERÊNCIAS	<b>77</b>
ARTIGO CIENTÍFICO	<b>96</b>
CONCLUSÃO	<b>111</b>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	<b>112</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ACE2** - Enzima Conversora De Angiotensina 2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*)

**ALT** - Alanina Aminotransferase (85%)

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**aOR** - Odds Ratio Ajustado (*Adjusted Odds Ratio*)

**AST** - Aspartato Aminotransferase

**Bat-SL-CoVZC45** - Coronavírus Do Tipo Sars De Morcego VZC45 (*Bat Sars-Like Coronavirus Isolate VZC45*)

**Bat-SL-CoVZXC21** - Coronavírus Do Tipo Sars De Morcego (*Bat Sars-Like Coronavirus Isolate Vzxc21*)

**C** - Celsius

**CAC** - Coagulopatia Associada ao COVID-19 (*COVID-19-Associated Coagulopathy*)

**CDC** - *Center for Disease Control and Prevention*

**CCDC** - *Chinese Center for Disease Control and Prevention*

**CFR** - Taxa Geral de Letalidade (*Case Fatality Ratio*)

**CK-MB** - Creatina Quinase Fração Músculo-Cérebro (*Creatine Kinase Muscle-Brain Fraction*)

**COVID-19** - Doença Do Coronavírus 2019 (*Coronavirus Disease 2019*)

**CoVs** - Coronavírus

**CXR** - Radiografia De Tórax (*Chest Radiograph*)

**DG** - Disfunção Gustativa

**DNA** - Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)

**DO** - Disfunção Olfatória



**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**E** - Proteína Do Envelope

**Env** - Glicoproteína Do Envelope Do Vírus Da Imunodeficiência Humana

*(Human Immunodeficiency Virus Envelope Glycoprotein)*

**EUA** - Estados Unidos

**F** - glicoproteínas de fusão do paramixovírus *(Paramyxovirus Fusion*

*Glycoproteins)*

**FeCoV** - Coronavírus Felino *(Feline Coronavirus)*

**FiO<sub>2</sub>** - Fração Inspirada de Oxigênio

**GGO** - Opacidade Do Vidro Fosco *(Ground Glass Opacity)*

**HA** - Hemaglutinina Humana Da Gripe *(Human Influenza Hemagglutinin)*

**HAT** - Protease Semelhante À Tripsina Das Vias Aéreas Humanas *(Human*

*Airway*

*Trypsin-Like Protease)*

**HIV** - Vírus Da Imunodeficiência Humana *(Human Immunodeficiency Virus)*

**HCoV** - Coronavírus Humano *(Human Coronavirus)*

**HCoV-229E** - Coronavírus Humano *(Human Coronavirus 229E)*

**HCoV-HKU1** - Coronavírus Humano *(Human Coronavirus HKU1)*

**HCoV-NL63** - Coronavírus Humano *(Human Coronavirus NL63)*

**HCoV-OC43** - Coronavírus Humano *(Human Coronavirus OC43)*

**HE** - Proteína Hemaglutinina-Esterase

**IBGE** - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

**IBV** - Vírus Da Bronquite Infecciosa De Galinhas *(Infectious Bronchitis Virus)*

**IFR** - Taxa De Mortalidade Por Infecção *(Infection-Fatality Ratio)*

**IgM** - Imunoglobulina M

**IgG** - Imunoglobulina G

**IMC** - Índice de Massa Corpórea

**IPC** - Prevenção e Controle de Infecção (*Infection Prevention and Control*)

**IQR** - Intervalo Interquartil (*Interquartile Range*)

**kb** - quilo pares de bases ou quilobase (*Kilobase*)

**LDH** - Lactato Desidrogenase

**LUS** - Ultrassonografia Pulmonar (*Lung Ultrasound - LUS*)

**M** - Proteína De Membrana

**MERS** - Síndrome Respiratória Do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome*)

**MHV** - Vírus Da Hepatite Do Camundongo (*Mouse Hepatitis Virus*)

**MIS-A** - Síndrome Inflamatória Multissistêmica Em Crianças (*Multisystem Inflammatory Syndrome In Adult*)

**MIS-C** - Síndrome Inflamatória Multissistêmica Em Crianças (*Multisystem Inflammatory Syndrome In A Child*)

**MMWR** - *Morbidity and Mortality Weekly Report*

**mRNA** - Ácido Ribonucleico Mensageiro (*Messenger Ribonucleic Acid*)

**MS** - Ministério da Saúde

**N** - Proteína Do Nucleocapsídeo

**NAAT** - Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (*Nucleic Acid Amplification Testing*)

**NIOSH** - *National Institute for Occupational Safety and Health*

**N95** - Respirador Não-Óleo com 95% de eficiência de filtragem (Respirator Class Non-Oil, 95% efficiency)

**O2** - Oxigênio

**OMS** - Organização Mundial Da Saúde

**PAHO** - Organização Panamericana de Saúde (Pan American Health Organization - PAHO)

**PaO<sub>2</sub>** - Pressão Parcial de Oxigênio

**PaCO<sub>2</sub>** - Pressão Parcial de Gás Carbônico

**PCR** - Reação Em Cadeia Da Polimerase (*Polimerase Chain Reaction*)

**PCR** - Proteína C Reativa

**PPF2** - Peça Facial Filtrante tipo 2 de proteção contra partículas finas, fumos e névoas tóxicas, vírus e bactérias, com penetração máxima de 6%.

**PS** - Profissional de Saúde

**RDB** - Domínio De Ligação Ao Receptor (*Receptor-Binding Domain*)

**RNA** - Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)

**RNDS** - Rede Nacional de Dados em Saúde

**RS** - Rio Grande Do Sul

**RT-PCR** - Reação Em Cadeia Da Polimerase Via Transcriptase Reversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*)

**S** - Proteína *Spike*

**SARS** - Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)

**SARS-CoVs** - Coronavírus Da Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)

**SE** - Semana Epidemiológica

**SES** - Secretarias Estaduais de Saúde

**SES-RS** - Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul

**SIVEP-Gripe** - Sistema De Informação De Vigilância Epidemiológica Da Gripe.

**SG** - Síndrome Gripal

**SP** - Pneumotórax Espontâneo (*Spontaneous Pneumothorax*)

**SRAG** - Síndrome Respiratória Aguda Grave

**SSO** - Saúde e Segurança Ocupacional

**TDAAH** - Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

**TEG** - Tromboelastografia

**TC** - Tomografia Computadorizada

**TMPRSS2** - Serinoprotease Transmembrana 2 (*Transmembrane Serine Protease 2*)

**TMPRSS4** - Serinoprotease Transmembrana 4 (*Transmembrane Serine Protease 4*)

**TP** - Tempo de Protrombina

**TTPa** - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

**UF** - Unidade da Federação

**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

**Vírus + ssRNA** - Vírus De Rna De Fita Simples E Sentido Positivo  
(*Positive-Sense Single-Stranded Rna Viruses*)

**VHS** - Velocidade de Hemossedimentação, Velocidade de Sedimentação ou Taxa De Sedimentação De Eritrócitos

**VWF** - Fator De Von Willebrand (*Von Willebrand Factor*)

**WHO** - Organização Mundial Da Saúde (*World Health Organization*)

**WPRS** - Região do Pacífico Ocidental (*The Western Pacific Region*)

**µm** - Micra, ou Micrômetro - unidade de medida do Sistema Internacional de Unidades (SI)

**OR** - Odds Ratio

**PNI** - Programa Nacional de Imunizações

**PNO** - Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 do PNI

**RD** - Diferença de Risco (*Risk Difference*)

**RR** - Risco Relativo (*Relative Risk*)

## RESUMO

**Introdução:** As vacinas são a estratégia mais eficaz para controlar a propagação do COVID-19. Os dados sobre COVID-19 entre os profissionais de saúde pré e pós-vacinação são limitados. Este estudo tem como objetivo avaliar as características clínicas e os resultados dos profissionais de saúde com COVID-19 pré e pós-vacinação. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo. Todos os profissionais de saúde com suspeita de COVID-19 foram incluídos no estudo. Foram coletados dados demográficos, ocupação, sintomas, trabalho na área de COVID-19 e estado de vacinação. **Resultados:** Houve 22.267 consultas de PS por suspeita de COVID-19; 7.879 (35,4%) deram positivo e 14.388 (64,6%) deram negativo. Febre, tosse, fadiga e dispneia foram preditores positivos de COVID-19; dor de garganta, dor de cabeça, coriza, trabalho em área de COVID-19 e vacinação contra COVID-19 foram preditores negativos de COVID-19. Do total de atendimentos, 9.164 (41,2%) foram de profissionais de saúde vacinados e 13.103 (58,8%) de profissionais de saúde não vacinados. Entre os profissionais de saúde com COVID-19, 84 (1,1%) necessitaram de internação, 11 (0,1%) em unidade de terapia intensiva (UTI), com três (0,04%) óbitos. Apenas seis internações ocorreram em profissionais de saúde vacinados, sendo de curta duração, sem necessidade de internação em UTI e sem óbitos. **Conclusões:** A prevalência de infecção por SARS-CoV-2 foi alta entre os profissionais de saúde, e os profissionais de saúde vacinados tiveram menos hospitalizações, necessidade de UTI e óbitos. Portanto, as vacinas podem atenuar a gravidade da COVID-19 e os esforços devem ser concentrados para garantir a vacinação adequada para os profissionais de saúde.

**Palavras-chave:** COVID-19; coronavírus; infecção por SARS-CoV-2; profissionais de saúde; vacinação.

## ABSTRACT

**Background:** Vaccines are the most effective strategy to control the spread of COVID-19. Data on COVID-19 among HCW pre- and post-vaccination are limited. This study aims to evaluate the clinical characteristics and outcomes of HCW with COVID-19 pre- and post-vaccination. **Methods:** Retrospective cohort study. All HCWs with suspected COVID-19 were included in the study. Demographic data, occupation, symptoms, work in COVID-19 area, and vaccination status were collected. **Results:** There were 22,267 HCW visits for suspected COVID-19; 7,879 (35.4%) tested positive, and 14,388 (64.6%) tested negative. Fever, cough, fatigue, and dyspnea were positive predictors of COVID-19; sore throat, headache, coryza, work in a COVID-19 area, and COVID-19 vaccination were negative predictors of COVID-19. Of the total number of visits, 9,164 (41.2%) were from vaccinated HCW and 13,103 (58.8%) were from unvaccinated HCW. Among HCWs with COVID-19, 84 (1.1%) required hospitalization, 11 (0.1%) in an intensive care unit (ICU), with three (0.04%) deaths. Only six hospitalizations occurred in vaccinated HCWs, being of short duration, with no need for ICU admission and no deaths. **Conclusions:** SARS-CoV-2 infection prevalence was high among HCW, and vaccinated HCW had fewer hospitalizations, need for ICU, and deaths. Therefore, vaccines may attenuate COVID-19 severity, and efforts must be concentrated to ensure adequate vaccination for HCW.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2 infection; healthcare workers; vaccination.



## 1. INTRODUÇÃO

A doença de coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), espalhou-se rapidamente em todo o mundo desde dezembro de 2019, causando morbidade e mortalidade significativas. Os profissionais de saúde (PS) estão em maior risco de exposição ao SARS-CoV-2 e podem ser vetores da doença, transmitindo-a aos pacientes e acelerando sua disseminação. [1] Os primeiros estudos de pandemia mostraram uma prevalência de infecção por SARS-CoV-2 em profissionais de saúde variando de 7% a 11%. [2,3] Essa prevalência foi comparável entre os profissionais de saúde da linha de frente e não da linha de frente. [4,5] Um estudo [6] mostrou que a maioria dos profissionais de saúde não foi hospitalizada, e os óbitos ocorreram com maior frequência entre aqueles com idade  $\geq 65$  anos. No entanto, outro estudo [7] realizado no início da pandemia com 438 profissionais de saúde mostrou que 27,5% foram internados em unidade de terapia intensiva (UTI), 15,8% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 4,2% morreram durante a internação.

Desde o início da pandemia até o momento, as vacinas são a estratégia mais eficaz para controlar a propagação da infecção por SARS-CoV-2. Entre os pacientes vacinados, o risco de hospitalização, ventilação mecânica ou morte por COVID-19 foi significativamente reduzido. [8,9] Os dados sobre COVID-19 entre os profissionais de saúde pré e pós-vacinação são limitados, [10–12] e nenhum está disponível para o Brasil, que tem um dos maiores números de mortes no mundo. [13] Portanto, os objetivos deste estudo são avaliar as características clínicas e os resultados dos profissionais de saúde com COVID-19 pré e pós-vacinação.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Os coronavírus (CoVs) são uma grande família de vírus de RNA de fita simples em sentido positivo (+ ssRNA) envelopados, responsáveis por causar doença em mamíferos, como humanos, gatos, morcegos, civetas, cães e camelos, e em aves, com ampla variabilidade de desfechos em termos de morbidade e mortalidade. [14,15] No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado como a causa de um conjunto de casos de pneumonia ocorridos na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China. Inicialmente designado 2019-nCoV, espalhou-se rapidamente por toda a China, posteriormente causando uma pandemia global. Em 11 de fevereiro de 2020, quando a China já contabilizava 42.708 casos e mais de 1000 mortes, e pelo menos 24 países já contabilizavam 393 casos e 1 morte, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença causada por este novo coronavírus de COVID-19 [16].

A eclosão da COVID-19 foi o terceiro transbordamento documentado de um coronavírus animal para humanos em apenas duas décadas que resultou em uma grande epidemia. Baseando-se na filogenia, taxonomia e práticas estabelecidas, em março de 2020, o *Coronaviridae Study Group* (CSG) do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus reconheceu o 2019-nCoV como sendo um betacoronavírus no mesmo subgênero do vírus da Síndrome Respiratória aguda Grave em humanos e morcegos (SARS-CoVs) da espécie *Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave*, e o designou como SARS-CoV-2 [17].

## 2.1. VIROLOGIA

Os membros da família *Coronaviridae* são grandes vírus de RNA (os maiores vírus de RNA conhecidos), com genomas variando de 25 a 32 kb e vírions de 118 a 140 nm de diâmetro. [18] A classificação atual de coronavírus reconhece 39 espécies em 27 subgêneros, cinco gêneros (*Alfacoronavírus* ( $\alpha$ ), *Betacoronavírus* ( $\beta$ ), *Gamacoronavírus* ( $\gamma$ ), *Deltacoronavírus* ( $\delta$ ) e *Alphaletovirus*) e duas subfamílias (*Coronavirinae* e a nova subfamília *Letovirinae*) que pertencem à família *Coronaviridae*, subordem *Cornidovirineae*, ordem *Nidovirales* e reino *Riboviria*. [18–20] O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, pertencente ao mesmo subgênero do SARS-CoV e de outros coronavírus de morcego, porém em um clado diferente. A taxonomia completa do SARS-CoV-2 pode ser vista na **figura 1**.

**Figura 1:** Taxonomia completa de coronavírus selecionados em comparação com a taxonomia de humanos. Nature Microbiology (Nat Microbiol) ISSN 2058-5276 (online)[17]

Category	Coronaviruses	Humans	Divergence
Realm	<i>Riboviria</i>		●
Order	<i>Nidovirales</i>	Primates	●
Suborder	<i>Cornidovirineae</i>		●
Family	<i>Coronaviridae</i>	Hominidae	●
Subfamily	<i>Orthocoronavirinae</i>	Homininae	●
Genus	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Homo</i>	●
Subgenus	<i>Sarbecovirus</i>		●
Species	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>	<i>Homo sapiens</i>	●
Individuum	SARS-CoVUrbani, SARS-CoVGZ-02, Bat SARS CoVRf1/2004, Civet SARS CoVSZ3/2003, SARS-CoVPC4-227, SARSr-CoVBtKY72, SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, SARSr-CoVRatG13, and so on.	Dmitri Ivanovsky, Martinus Beijerinck, Friedrich Loeffler, Barbara McClintock, Marie Curie, Albert Einstein, Rosalind Franklin, Hideki Yukawa, and so on.	●

Os seres humanos são suscetíveis à infecção por sete coronavírus (*Human Coronavirus* - HCoV): 229E ( $\alpha$ ), NL63 ( $\alpha$ ), OC43 ( $\beta$ ), HKU1 ( $\beta$ ), MERS-CoV ( $\beta$ ), SARS-CoV ( $\beta$ ) e SARS-CoV -2 ( $\beta$ ). [21] São patógenos do trato entérico e respiratório, geralmente associados apenas a doenças leves (ou infecção inaparente), mas, em alguns casos, a doenças neurológicas ou hepatite. No entanto, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave humana (SARS) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) causam doenças respiratórias graves. [14,18,22]

Várias doenças animais importantes são causadas por CoVs. O vírus da bronquite infecciosa (IBV) de galinhas foi o primeiro CoV identificado, ainda

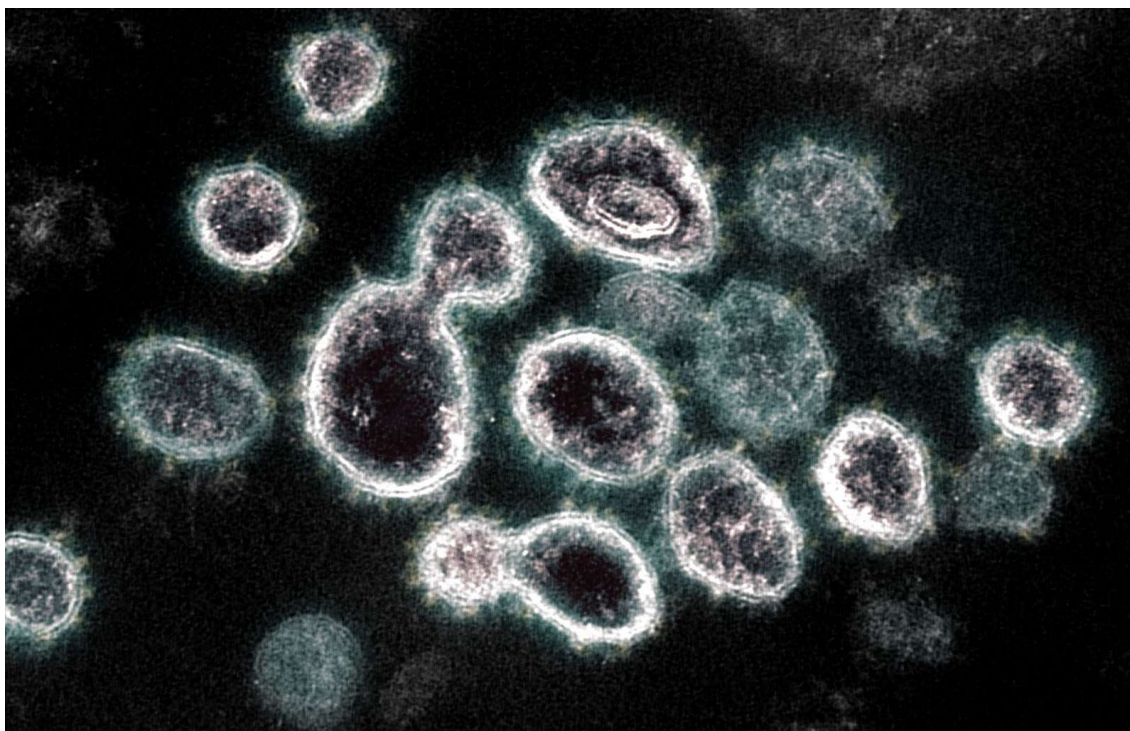
na década de 1930 do século passado. Um coronavírus suíno causou a morte de milhões de leitões nos Estados Unidos em 2014. Uma doença mortal de gatos domésticos, a peritonite infecciosa felina (PIF), é causada por um CoV felino (FeCoV). Um coronavírus de roedor, o vírus da hepatite do camundongo (MHV), serviu por muitos anos como um sistema modelo útil para investigar a replicação e a patogênese do CoV. [18]

Até 2002, os CoVs eram considerados apenas patógenos menores de humanos. No entanto, um surto de SARS que começou em 2002 foi associado à infecção por um então novo CoV (SARS-CoV).[23,24] O surto aumentou o interesse na replicação, distribuição, evolução, transmissão e patogênese dos CoVs. Em 2014, outro coronavírus foi isolado em conexão com um surto de doença respiratória grave no Oriente Médio (MERS-CoV).[25] Este vírus, embora também pertença ao gênero de betacoronavírus, apresenta características genômicas que o distanciam mais do SARS-CoV-2. A análise comparativa da sequência genética do SARS-CoV-2 mostra semelhança identitária de 88% com coronavírus de morcegos bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, 79% com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV [26,27]

### **2.1.1. Composição viral**

O nome “coronavírus” deriva da sua aparência característica no formato de “coroa”, quando visto à micrografia eletrônica (**figura 2**):

**Figura 2:** Imagem à microscopia eletrônica de transmissão mostrando o SARS-CoV-2 isolado de um paciente nos Estados Unidos (EUA). Os picos na borda externa das partículas do vírus dão aos coronavírus seu nome, semelhante a uma coroa. Imagem capturada e colorida nos Laboratórios Rocky Mountain do NIAID (RML) em Hamilton, Montana. Crédito: NIAID (<https://www.flickr.com/photos/niaid/49557785727/in/album-72157712914621487/>).



O genoma do CoV codifica quatro ou cinco proteínas estruturais, que são: a proteína *Spike* (S), a proteína de membrana (M), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína do envelope (E) e a proteína hemaglutinina-esterase (HE). Os HCoV 229E, NL63 e o SARS-CoV possuem quatro genes que codificam as proteínas S, M, N e E, enquanto que os HCoV OC43 e HKU1 possuem um quinto gene que codifica, além das anteriores, a proteína HE. [28,29]. Cada proteína desempenha um papel na estrutura da partícula do vírus, mas também está envolvida em outros aspectos do ciclo de replicação. Evidências mais recentes sugerem, no entanto, que alguns CoVs podem formar um vírion completo e infeccioso sem o conjunto completo de proteínas estruturais, apontando que, talvez, algumas dessas proteínas podem ser dispensáveis ou que esses CoVs podem codificar outras proteínas com

funções compensatórias sobrepostas. [30–33] As proteínas S, M, N e E serão brevemente revisadas a seguir:

### **Proteína S**

Glicoproteína [34] - responsável por mediar a ligação do vírus aos receptores de superfície da membrana da célula hospedeira, causando a fusão entre as membranas viral e celular para facilitar a sua entrada. [33,35] Essa entrada nas células-alvo depende da ligação entre o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S viral e seu receptor celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). [36,37] Também é na proteína S onde se encontram diversos antígenos capazes de estimular anticorpos neutralizantes, bem como antígenos alvos de linfócitos citotóxicos. [38] Alguns CoVs expressam uma proteína S na membrana celular capaz de mediar fusão entre células infectadas e células não-infectadas, formando células gigantes multinucleadas ou sincícios. Essa capacidade de fusão célula-célula tem sido proposta como mecanismo de subversão contra anticorpos neutralizantes. [39,40]

A proteína S dos coronavírus, assim como normalmente ocorre com os já citados HIV, vírus da influenza e paramixovírus, requerem clivagem de protease entre os domínios S1 e S2, com a finalidade de permitir mudanças na conformação do domínio S2 - ativadas pela ligação ao receptor celular e/ou baixo pH - e a consequente fusão da membrana, levando à entrada do vírus na célula e à formação de sincícios. [34,41,42]. Em diferentes tipos de células e tecidos, as proteínas S podem ser clivadas por diversas proteases do hospedeiro, incluindo furina, tripsina, protease semelhante à tripsina das vias aéreas humanas (HAT), serinoprotease transmembrana 2 humana (TMPRSS2), serinoprotease transmembrana 4 humana TMPRSS4, ou catepsinas. [39,42]. No caso do SARS-CoV-2, a proteína S é clivada por uma

TMPRSS2 preferencialmente expressa em células epiteliais do trato respiratório, como pneumócitos tipo II. [43]

Dessa forma, ao mediar a ligação aos receptores celulares, a fusão da membrana, a entrada do vírus, a formação de sincícios e a indução de anticorpos neutralizantes no hospedeiro, a proteína S é determinante da virulência do vírus, do tropismo tecidual e da variedade de hospedeiros susceptíveis. Além disso, a compreensão das características estruturais da proteína S é fundamental para a engenharia de imunobiológicos contra o SARS-CoV-2. [44]

### **Proteína M**

A proteína M, também chamada de glicoproteína de membrana E1 ou proteína de matriz, é a proteína mais abundante no vírion dos coronavírus e compõe, junto às proteínas S e E, o conjunto das 3 principais proteínas de membrana. [45] Está relacionada à infectividade viral através da ligação à proteína S viral e ao(s) receptor(es) de superfície do hospedeiro, promovendo fusão da membrana. [46]. A proteína M tem uma região N-terminal curta que se projeta na superfície externa do envelope, de modo que a sua interação com a proteína N e o RNA viral parece se relacionar com papéis importantes na fusão de membranas CoV-hospedeiro. [47,48] A proteína M também pode ser um dos componentes mais importantes na montagem e morfogênese viral, estando envolvida nos processos de regulação da replicação e no empacotamento do RNA genômico em partículas virais. [48–50]

### **Proteína N**

Como o próprio nome sugere, a proteína N coronavírus tem como principal papel a função de empacotar o genoma viral em complexos de ribonucleoproteínas (RNP) longos, flexíveis e helicoidais chamados



nucleocapsídeos ou capsídeos. [51,52] Interage com a proteína M e as demais proteínas estruturais E e S durante a montagem do vírion desempenhando um papel crítico no aumento da eficiência da transcrição e montagem do vírus. A proteína N também está envolvida na regulação da síntese de RNA viral, bem como, juntamente com a proteína M, no processo de brotação do vírus da célula hospedeira. [48,53,54] Embora muito ainda seja desconhecido a respeito da funcionalidade da proteína N, também se sabe que ela desempenha um papel importante na patogênese viral [55]. Níveis elevados de Imunoglobulina G (IgG) anti-proteína N do coronavírus podem estar associados a desfechos mais desfavoráveis, como maior tempo de hospitalização, maior necessidade de internação e de tempo de permanência em UTI e aumento da mortalidade durante a hospitalização. [56] Linfócitos T de memória humana específicos para a proteína N podem persistir por 2 anos na ausência de antígeno. [57]

### **Proteína E**

Ainda se sabe muito pouco sobre a função das proteínas do envelope dos CoVs. No SARS-CoV, a proteína E, juntamente com as proteínas M e N, é necessária para a montagem e liberação adequada de partículas virais, que são os últimos estágios do ciclo de vida do vírus. [33]. Alguns estudos demonstraram que a depleção do gene E do genoma do coronavírus reduz fortemente o crescimento e a produção de partículas virais. [30,58]

## 2.2. O SARS-CoV-2 E A COVID-19

### 2.2.1. Epidemiologia

Desde os primeiros relatos de COVID-19 devido ao SARS-CoV-2 na China no final de 2019, foram relatados casos em todos os continentes, com um aumento repentino e substancial em todo o mundo nas hospitalizações por pneumonia com doença de múltiplos órgãos. [59] Dados reportados à OMS até 22 de abril de 2022 apontam mais de 505 milhões de casos confirmados e 6.23 milhões de mortes por de COVID-19 no mundo todo. [60]

É importante ressaltar, no entanto, que os casos relatados são provavelmente subestimados em relação ao número real de infecções. Um estudo de soroprevalência de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 de base populacional realizado entre 6 de abril e 9 de maio de 2020 em Genebra, na Suíça, estimou que, para cada caso confirmado relatado, havia 11,6 infecções na comunidade. [61] Em período semelhante do mesmo ano, um estudo transversal de soroprevalência, realizado com 16.205 pessoas de todas as idades nos EUA estimou o número de infecções em 6 a 24 vezes o número de casos notificados. Em alguns locais (Connecticut, Flórida, Louisiana, Missouri, área metropolitana de Nova York, Utah e oeste do estado de Washington), estimou-se 10 vezes mais infecções por SARS-CoV-2 do que o número de casos relatados. [62] Naquele período, porém, ambos os estudos identificaram baixa soroprevalência na população avaliada, especialmente para crianças menores de 9 anos e idosos acima de 65 anos.

Ainda na era pré-vacinação, revisão sistemática que analisou a taxa de mortalidade por infecção (*Infection-Fatality Ratio* - IFR<sup>1</sup>) do SARS-CoV-2 em

---

<sup>1</sup> IFR é uma métrica que quantifica a probabilidade de um indivíduo morrer uma vez infectado por um determinado patógeno. Pode ser calculado dividindo-se o número de pessoas que morreram pelo número de pessoas que tiveram a doença.

718 estudos idade-específicos e 2.073 estudos com todas as idades, entre 15 de abril de 2020 e 1º de janeiro de 2021, identificou IFR mais baixa aos 7 anos (0,0023%, intervalo de incerteza de 95% [UI] 0,0015-0,0039), aumentando exponencialmente até os 30 anos (0,0573%, 0,0418-0,0870), 60 anos (1,0035%, 0,7002-1,5727), e 90 anos (20,3292%, 14,6888-28,9754). Em 15 de julho de 2020, os maiores IFRs foram encontrados em Portugal (2,085%, 0,946-4,395), Mônaco (1,778%, 1,265-2,915), Japão (1,750 %, 1,302-2,690), Espanha (1,710%, 0,991-2,718) e Grécia (1,637%, 1,155-2,678), no entanto, após padronização da idade, os maiores IFRs foram no Peru (0,911%, 0,636-1,538), em Portugal (0,850%, 0,386-1,793), Omã (0,762 %, 0,381-1,399), Espanha (0,751%, 0,435-1,193), e México (0,717%, 0,426-1,404). [63]

Infelizmente vários desses estudos que estimaram infecções cumulativas por SARS-CoV-2 em locais selecionados em momentos específicos foram baseados em registros de dados tendenciosos, heterogêneos e sem correção adequada. Estudo de modelagem abrangente publicado em abril de 2022 utilizou uma combinação de diferentes abordagens de estimativas de infecções diárias, estimativas do total de mortes relacionadas ao COVID-19 e análise sistemática de soroprevalência, bem como corrigiu vieses conhecidos (como atrasos de notificação, diminuição da sensibilidade de anticorpos, vacinação, reinfeção e variantes de escape) para estimar que, entre o início da pandemia e 14 de novembro de 2021, cerca de 3,80 bilhões de indivíduos - ou 43,9% da população mundial - foram infectados com SARS-CoV-2 uma ou mais vezes. Seus autores também identificaram que a variação da proporção cumulativa da população já infectada entre países e territórios foi ampla: tão alta quanto 70% em 40 países, e tão baixa quanto 20% em outros 39 países. [64]

Quase 1,5 bilhão dessas infecções ocorreram no Sul da Ásia, sendo este o maior número de infecções de todas as sete super-regiões. A maior taxa de infecção foi estimada na África Subsaariana - 79,3 por 100 habitantes. Quatro outras super-regiões tiveram taxas de infecção superiores a 60 por 100 habitantes: Europa Central, Europa Oriental e Ásia Central; sul da Ásia; América Latina e Caribe; e Norte da África e Oriente Médio. A menor taxa de infecção entre as 7 super-regiões ocorreu no Sudeste Asiático, leste da Ásia e Oceania, de cerca de 13,0 por 100 habitantes. [64]

Até o final da semana epidemiológica (SE) 15 de 2022, no dia 16 de abril de 2022, os EUA lideraram o número de casos acumulados (80.612.681), seguido por Índia (43.040.947), Brasil (30.250.077), França (27.626.578) e Alemanha (23.376.879). Em relação ao número de óbitos acumulados, também os EUA apareceram na primeira posição (988.558), seguido por Brasil (661.938), Índia (521.747), Rússia (365.540) e México (323.903). Quando considerado o coeficiente de incidência bruto no mundo na SE 15, ocorreram 63.950 casos para cada 1 milhão de habitantes, sendo que Eslovênia (478.907 casos/1 milhão hab.), Holanda (472.227,1/1 milhão hab.), Áustria (446.398,4/1 milhão hab.), Israel (433.316,4/1 milhão hab.) e Geórgia (415.276,7/1 milhão hab.) foram, entre países com mais de 1 milhão de habitantes, aqueles que apresentaram respectivamente os cinco maiores coeficientes. Em relação ao coeficiente de mortalidade (óbitos por 1 milhão de habitantes), no mesmo período, o mundo apresentou uma taxa de 786,7 óbitos/1 milhão de habitantes, sendo que Peru (6.372/1 milhão hab.), Bulgária (5.333,2/1 milhão hab.), Bósnia e Herzegovina (4.825,9/1 milhão hab.), Hungria (4.760,7/1 milhão hab.) e Macedônia (4.446,7/1 milhão hab.) apresentaram respectivamente os cinco

maiores coeficientes de mortalidade entre os países com mais de 1 milhão de habitantes. [65]

A Organização Panamericana de Saúde (*Pan American Health Organization* - PAHO), em sua atualização epidemiológica semanal da COVID-19 de 8 de março de 2022, apontou tendência de queda ou estabilização em todas as regiões da OMS, com exceção da Região do Pacífico Ocidental (WPRO) (aumento de 46,4% nos casos semanais e 29% de mortes). A Região das Américas, no período do boletim epidemiológico, contribuiu com 44% do total de mortes no mundo e 34% de todos os casos reportados globalmente, embora represente apenas 13% da população mundial. [66] Dados da região relatados até 22 de abril de 2022, trazem aproximadamente 152 milhões de casos de COVID-19 (160.523 nas últimas 24h), incluindo 2,7 milhões de mortes acumuladas (1.586 nas últimas 24h). [67]

No Brasil, a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 recebida no Ministério da Saúde (MS) foi em 26 de fevereiro de 2020. Com base nos dados diários informados pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) ao Ministério da Saúde<sup>2</sup>, de 26 de fevereiro de 2020 até 16 de abril de 2022 (SE 15 de 2022), foram confirmados 30.250.077 casos e 661.938 óbitos por COVID-19 no Brasil. Para o País, a taxa de incidência acumulada foi de 14.285,4 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 312,6 óbitos por 100 mil habitantes. A SE 15 de 2022 encerrou com um total de 104.885 novos casos registrados (queda de 31% , diferença de -48.080 casos) quando comparada à SE 14 (152.965). Em relação aos óbitos foram relatados um total de 718 novos registros (queda de 35%, diferença de -394 óbitos) em relação ao número de óbitos novos na SE 14 (1.112 óbitos). O maior registro de notificações de casos novos em um único

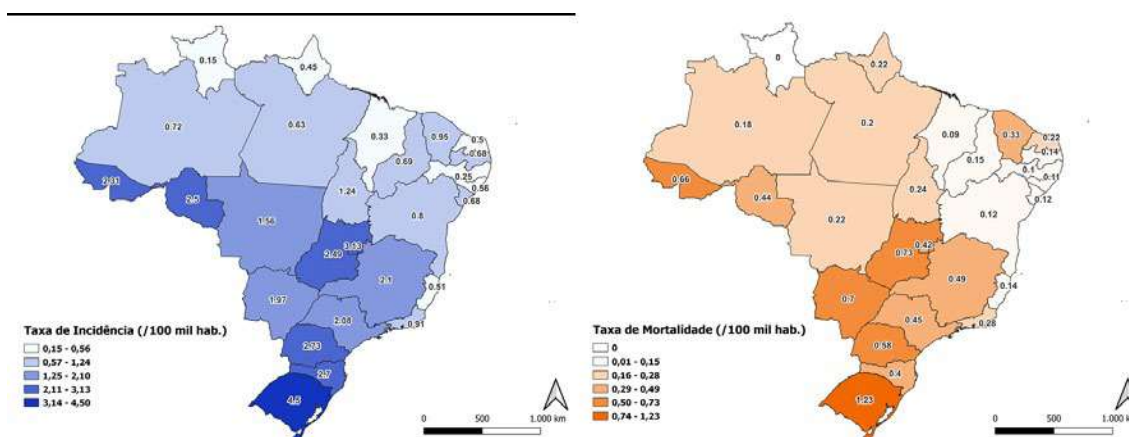
---

<sup>2</sup> Para dados atualizados, acessar o [Painel Coronavírus](#).

dia (298.408 casos) ocorreu no dia 3 de fevereiro de 2022, e de novos óbitos (4.249 óbitos), em 8 de abril de 2021. [65]

Quando analisadas sob a perspectiva de regiões brasileiras, na região Sul, o Rio Grande do Sul (RS) apresentou a maior incidência (107,2 casos/100 mil hab.) e o Paraná, a maior mortalidade (0,5 óbito/100 mil hab.) para a SE 15. Considerando o número de casos novos absolutos registrados no período, o RS apresentou o segundo maior entre as 5 UF com maiores números de casos novos registrados na SE 15. Em relação ao número de novos registros de óbitos, houve redução no RS (-28%, diferença de -19 óbitos entre as SE 15 e SE 14). Se analisados os casos de SRAG por COVID-19, entre as semanas epidemiológicas 8 de 2020 e 15 de 2022 (26 de fevereiro de 2020 e 16 de abril de 2022), foram notificados no Sistema De Informação De Vigilância Epidemiológica Da Gripe - SIVEP-Gripe 2.008.537 casos. A SE com o maior registro de casos foi a SE 10 de 2021 (7 a 13 de março), representando 3,2% (63.603) das notificações. Nesse mesmo período foram notificados 646.316 casos de SRAG por COVID-19 que evoluíram para óbito, representando, nessa mesma SE, o maior registro de óbitos, 3,8% (24.718). Em 2022, destaca-se a SE 3 (16 a 22 de janeiro), com o maior registro de casos e óbitos de SRAG por COVID-19, 1,2% (23.680) e 1,2% (7.700), respectivamente, notificados até a SE 14. O RS foi a UF com a maior incidência de casos de SRAG por COVID-19 notificados entre a SE 10 e a SE 13 de 2022 (4,51/100 mil hab., **figura 3**), seguido do Distrito Federal (3,13/100 mil hab.), Santa Catarina (2,74/100 mil hab.) e Paraná (2,74/100 mil hab.). Quanto à mortalidade de SRAG por COVID-19, o RS (1,24/100 mil hab.) também foi a UF com a maior taxa no mesmo período, seguido de Goiás (0,74/100 mil hab.), Mato Grosso do Sul (0,70/100 mil hab.) e Acre (0,66/100 mil hab.). [65]

**Figura 3:** Incidência e mortalidade de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19, segundo unidade da Federação de residência. Brasil, SE 10 a 13 de 2022 (Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 18/4/2022 às 12h.. População geral estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE - 2021)



### 2.2.2. Transmissão

Até agora, existem evidências conclusivas sobre a transmissão do SARS-CoV-2 por via predominantemente respiratória pessoa-pessoa, pessoa-animais (certos animais domésticos e de fazenda) e animais-animais, além de (embora muito raramente) transmissão vertical. [68] Apesar de o SARS-CoV-2 viável ter sido cultivado a partir de aerossóis e de várias superfícies após inoculação em condições experimentais (até 3 horas, de aerossóis, e até 72 horas, de várias superfícies, sendo a viabilidade mais longa relatada em plásticos e aço inoxidável, com meias-vidas em torno de 6 horas) [69], não há evidências conclusivas de transmissão por fômite ou contato direto em humanos. Macacos Rhesus podem ser infectados com SARS-CoV-2

através de inoculação conjuntival direta, mas desenvolvem doença pulmonar menos grave do que macacos inoculados por via intratraqueal. [70]

A via principal de transmissão do SARS-CoV-2 é respiratória e está especialmente relacionada à proximidade e ventilação como determinantes do risco. A transmissão sexual, fecal-oral e através do sangue são teorizadas, mas não foram documentadas. [68,71]

Para que a transmissão ocorra, as células epiteliais das vias aéreas liberam vírions para o fluido extracelular antes que a atomização os separem<sup>3</sup> (aerodispersão, por exemplo através da respiração, da fala, do canto, da tosse e de procedimentos geradores de aerossóis) em uma mistura polidispersa de partículas que são expelidas para o ambiente. Como consequência, a transmissão pode ocorrer pulverização direta de gotículas, (possuem tamanho  $> 100 \mu\text{m}$ ), aerossóis (tamanho  $\leq 100 \mu\text{m}$ ) de curto e de longo alcance (será explicado a seguir), ou contato indireto. [73] Aerossóis podem ser inalados por via nasal, enquanto gotículas tendem a ser excluídas. [74,75] No caso da transmissão direta, gotículas são projetadas a uma curta distância, através do ar exalado pelo indivíduo infectado, diretamente para o tecido suscetível do sujeito receptor. [76]. Os aerossóis podem ser categorizados com base na distância que viajam:

- Aerossóis de curto alcance: possuem tamanho de 50 a 100  $\mu\text{m}$  e alcançam em média 2 m de distância;
- Aerossóis de longo alcance: tamanho de 10 a 50  $\mu\text{m}$  e geralmente atravessam distâncias além de 2 m, dependendo da força de emissão;

---

<sup>3</sup> Atomização refere-se à quebra de ligações em alguma substância para obter seus átomos constituintes na fase gasosa. Por extensão, também significa separar algo em partículas finas, por exemplo: processo de quebrar líquidos a granel em pequenas gotas. Atomização também pode se referir a: produção de um aerossol, que é uma suspensão coloidal de partículas sólidas finas ou gotículas líquidas em um gás; um aparelho usando um bico atomizador; *sprays*, névoas, nevoeiros, nuvens, nuvens de poeira e fumaça, que parecem ser atomizados. [72]



- Aerossóis flutuantes: são  $\leq 10 \mu\text{m}$ , permanecem suspensos e viajam de acordo com o fluxo de ar por minutos a muitas horas. [73,76]

Quanto ao papel da distância na transmissão do SARS-CoV-2, ainda existem lacunas importantes no conhecimento científico. Metanálise publicada por Chu *et al.* com 172 estudos observacionais em 16 países e seis continentes, com 25.697 pacientes identificou que a transmissão de vírus foi menor com distanciamento físico de 1 m ou mais, em comparação com uma distância de menos de 1 m ( $n = 10\,736$ , odds ratio ajustado agrupado [aOR] 0,18, IC 95% 0,09 a 0,38 diferença de risco [RD] -10,2%, IC 95% -11,5 a -7,5; certeza moderada). O estudo também encontrou que a proteção foi aumentada à medida que o distanciamento físico foi aumentado (mudança no risco relativo [RR] 2,02 por m;  $p$  interação=0,041; certeza moderada). [77].

Por outro lado, a transmissão aérea de longo alcance pode ocorrer sob circunstâncias especiais e em alguns contextos ocupacionais [71,78,79], apesar de as taxas gerais de transmissão e ataque secundário do SARS-CoV-2 sugerirem que esse não é um modo significativo de transmissão. [80,81] Outras evidências que reforçam menor impacto dessa via de transmissão vêm de relatos de profissionais de saúde expostos a pacientes com infecção não diagnosticada usando apenas precauções de contato e gotículas: nenhuma infecção secundária foi identificada apesar da ausência de precauções para aerossóis. [82,83] A transmissão da COVID-19 em profissionais de saúde será abordada de forma mais aprofundada adiante.

Além do distanciamento, diversos outros fatores parecem modular a transmissão respiratória do SARS-CoV-2, como o uso de máscaras e a ventilação do ambiente.

Um estudo realizado em Pequim, na China, considerando como desfecho de interesse a transmissão secundária do vírus para contatos familiares, descreveu que o ato de aumentar a ventilação através da abertura de janelas levou a uma transmissão secundária mais baixa. [84] Relatos de surtos ocorridos em locais fechados e mal ventilados reforçam potencial aumento de risco de transmissão sob nesses contextos. [71,78,85] Em oposição, espaços abertos estão associados a baixo risco de transmissão, a não ser em situações de grande aglomeração de pessoas. [86,87]

Parte das evidências a respeito do mascaramento na proteção da transmissão do SARS-CoV-2 vêm de estudos realizados com profissionais de saúde em contextos ocupacionais e a partir de estudos de transmissão intradomiciliar. Chu *et al.*, já citado anteriormente, também encontrou que o uso de máscara facial pode resultar em importante redução no risco de infecção (n=2647; aOR 0,15, IC 95% 0,07 a 0,34, RD -14,3%, -15,9 a -10,7 ; baixa certeza), mais fortemente associada ao uso de respiradores N95 ou semelhantes em comparação com máscaras cirúrgicas descartáveis ou similares (por exemplo, máscaras de algodão reutilizáveis de 12-16 camadas; interação  $p = 0,090$ ; probabilidade posterior >95%, baixa certeza). [77] Em contraste, estabelecimentos de cuidados de longa duração [88] e estabelecimentos de saúde [89] onde o equipamento de proteção individual (EPI) não foi utilizado apresentaram taxas mais elevadas de infecções secundárias. Wang *et al.* também relataram que o mascaramento de contactantes intradomiciliares antes do desenvolvimento dos sintomas reduziu o risco de transmissão secundária domiciliar [84]

### 2.2.3. Período infeccioso

Indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 podem ou não desenvolver sintomas de COVID-19. A transmissão de um indivíduo infectado para outro susceptível pode ocorrer a partir de infectados que nunca desenvolvem sintomas (persistentemente assintomáticos), de assintomáticos antes de apresentarem sintomas (pré-sintomáticos) ou de indivíduos sintomáticos. [90,91]

O período médio de incubação é de 5-6 dias, [92–95] enquanto que o período de maior contágio ocorre nas fases iniciais da doença, quando são encontrados os mais elevados níveis de RNA viral nas das vias aéreas superiores de indivíduos infectados. [96,97] Embora os padrões de transmissão dependam da combinação entre infecciosidade biológica e oportunidades de transmissão, vários estudos estimaram o período de maior infectividade entre 2 dias antes (pico de 1 dia antes) e 1 dia após o início dos sintomas, com intervalo serial médio próximo de 6 dias, e rápida diminuição após 7 dias do início dos sintomas. [94,95,98,99]

O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) através da realização de um ensaio de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ainda é considerada a ferramenta mais eficaz para a realização do diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2. [100] Trata-se de um teste molecular que analisa a presença de RNA viral em amostras teciduais coletadas das vias aéreas superiores através da realização de *swab*<sup>4</sup> nasal ou orofaríngeo.

Pacientes com COVID-19 podem ter RNA de SARS-CoV-2 detectável em amostras do trato respiratório superior por semanas após o início dos sintomas [94], e, sob condições de comprometimento imunológico, até por

---

<sup>4</sup> O teste de *swab* requer a introdução de uma haste flexível com algodão na ponta, que se assemelha a um longo cotonete, denominado zaragatoa, através da narina ou orofaringe. Embora o termo *swab* possa ser traduzido para o português como “esfregaço”, “cotonetes” ou “zaragatoa”, o termo em inglês será utilizado por padrão em virtude da sua ampla utilização e compreensão facilitada.

muitos meses [101–103]; embora a detecção prolongada de RNA viral não indique necessariamente a capacidade de infectar outros indivíduos. [104,105] Em indivíduos imunocompetentes que tiveram doença não-grave e resolução clínica, raramente foi documentado o isolamento de vírus infecciosos em amostras de vias aéreas superiores após 10 dias do início dos sintomas. [105–107], assim como não foram documentadas infecções secundárias em contatos próximos desses indivíduos, embora tivessem ocorrido oportunidades de transmissão. [108]

#### **2.2.4. Infecções assintomáticas**

Existem lacunas no conhecimento a respeito das infecções assintomáticas de SARS-CoV-2. A proporção de infecções assintomáticas apresenta ampla variação entre os estudos, e a definição de indivíduo “assintomático” também não é homogênea, dependendo de quais sintomas específicos foram avaliados. Revisão sistemática realizada por Oran *et al.*, ainda antes da introdução da vacinação, estimou que um terço das pessoas com infecção por SARS-CoV-2 são assintomáticas. [109] Outro estudo realizado em um surto ocorrido em um navio de cruzeiro no Japão, onde quase todos os 3.711 passageiros e funcionários realizaram quarentena de duas semanas e foram rastreados para SARS-CoV-2, 410 (58%) dos 712 casos confirmados de COVID-19 eram assintomáticos no momento da realização do teste. Dentre estes 410 assintomáticos, 96 transferidos para observação em um hospital na região central do Japão, juntamente com 32 acompanhantes de cabine que testaram negativo. 11 destes 96 positivos assintomáticos desenvolveram sintomas, e 8 dos 32 indivíduos que testaram negativo acabaram testando positivo dentro de 72 horas da chegada no hospital, porém

permaneceram assintomáticos. O estudo desse subgrupo evidenciou que 77 a 89% permaneceram assintomáticos ao longo do tempo. [110] A proporção de infecções assintomáticas é maior entre indivíduos mais jovens e saudáveis e entre mulheres grávidas, e menor entre pessoas mais velhas e com condições de imunocomprometimento. [111–113]

Várias evidências, no entanto, indicam que o risco de transmissão de um indivíduo assintomático é menor do que de um indivíduo sintomático. Um estudo que avaliou especificamente indivíduos de uma mesma nacionalidade que permaneceram à bordo do mesmo navio de cruzeiros no Japão citado acima identificou que 63% daqueles que compartilharam uma cabine com um indivíduo com infecção assintomática, em comparação com 81% daqueles que compartilharam uma cabine com um indivíduo sintomático tiveram infecção por SARS-CoV-2 detectada. [114] Outro estudo realizado em Cingapura identificou que o risco de infecção secundária foi 3,85 vezes maior entre os contatantes de um indivíduo sintomático em comparação com os de um indivíduo assintomático. [115]

Apresentar infecção por SARS-CoV-2 assintomática não significa estar isento de apresentar anormalidades clínicas, laboratoriais ou em exames de imagem. Como o espectro de sintomas da COVID-19 é muito amplo, estudos que avaliam apenas sintomas típicos podem falhar em identificar corretamente os indivíduos sintomáticos, assintomáticos e pré-sintomáticos infectados por SARS-CoV-2. [116] Quando submetidos à Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax, muitos indivíduos em proporção tão elevada quanto 50% podem apresentar opacidades em vidro fosco típicas ou sombras irregulares [117], proporção que se aproxima de 70% que apresentam evidência de pneumonia à TC de tórax realizada na admissão. [111] A maior parte dos assintomáticos

apresentam exames laboratoriais normais, no entanto, Kronbinchler *et al.* identificaram, em uma metanálise realizada com 506 pacientes assintomáticos de 34 estudos, que a creatinina e os níveis de d-dímeros foram elevados em mais pacientes com radiologia anormal (0% versus 8,7% e 0% versus 31,3%), enquanto a elevação da fração músculo-cérebro da creatina quinase (CK-MB) foi observada em mais pacientes com achados radiológicos normais (100 % versus 66,7%). [118]

### 2.2.5. Apresentação clínica da COVID-19

A incubação do vírus SARS-CoV-2 é de até 14 dias, no entanto, como citado anteriormente, o período médio de incubação é de 5-6 dias, enquanto que o período de maior infectividade é entre 2 dias antes (pico de 1 dia antes) e 1 dia após o início dos sintomas. [92,93,95,98] O período médio de incubação parece ser um pouco mais curto para a variante Omicron (B.1.1.159), em torno de 3 dias. [119,120]

Os pacientes com infecção sintomática de COVID-19 apresentam mais comumente febre, tosse, falta de ar, fadiga, dor no corpo, dor de cabeça, dor de garganta, e alterações no olfato e no paladar. [121,122] Stokes *et al.* publicaram, em relatório semanal *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) americano, sintomas e desfechos de 1.320.488 casos de COVID-19 entre 22 de janeiro e 30 de maio de 2020: entre 373.883 (28%) casos com dados conhecidos<sup>5</sup> sobre sintomas individuais, 70% referiram febre, tosse ou falta de ar; 36% relataram dores musculares, 34% relataram dor de cabeça, 8% relataram perda de olfato

---

<sup>5</sup> No estudo de Stokes *et al.*, o estado dos sintomas foi classificado como “conhecido” se algum dos seguintes sintomas foi relatado como presente ou ausente: febre (medida >100,4°F [38°C] ou subjetiva), tosse, falta de ar, sibilos, dificuldade em respirar, calafrios, calafrios, mialgia, rinorréia, dor de garganta, dor no peito, náusea ou vômito, dor abdominal, dor de cabeça, fadiga, diarreia ( $\geq 3$  fezes moles em um período de 24 horas) ou outro sintoma não especificado no formulário.

ou paladar. Entre os pacientes com idade  $\geq 80$  anos, 60% relataram febre, tosse ou falta de ar, e nenhum outro sintoma foi relatado por  $>10\%$  das pessoas nessa faixa etária. [123]

Muitos outros sinais e sintomas foram associados à COVID-19, porém nenhum dos quais é específico. Além disso, o valor preditivo de um único sintoma no diagnóstico é incerto [104], embora alguns estudos sugiram que o desenvolvimento de dispneia aproximadamente uma semana após o início dos sintomas iniciais pode ser sugestivo de COVID-19. Os sintomas variam conforme a gravidade da doença, por exemplo, a dispneia é mais comumente relatada entre pessoas hospitalizadas do que entre pessoas com doença leve. [124] Entre as manifestações graves, a pneumonia é a mais frequente, sendo caracterizada principalmente por febre, tosse, falta de ar e presença de infiltrados bilaterais na imagem torácica. [121,122,125] Para melhor compreensão, alguns sinais e sintomas serão detalhados a seguir:

**Febre** - Há grande variabilidade na presença da febre como sintoma de infecção pelo SARS-CoV-2 entre os estudos publicados, marcadamente quando se compara a frequência entre pacientes hospitalizados e não-hospitalizados. Guan *et al.*, ainda nas primeiras semanas do surgimento da COVID-19<sup>6</sup>, extraíram dados de 1099 pacientes com COVID-19 confirmado em laboratório de 552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas e municípios da China continental até 29 de janeiro de 2020. Eles identificaram que apenas 43,8% dos pacientes apresentaram febre (definida no estudo como temperatura axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ) na admissão, porém cerca de 88,7% desenvolveram esse sintoma durante a internação hospitalar. [122]

---

<sup>6</sup> Quando este estudo foi publicado, a definição de caso para vigilância de viajantes que retornavam de áreas afetadas pela COVID-19 exigia que eles apresentassem febre e pelo menos um sintoma respiratório para serem considerados casos suspeitos de COVID-19. [126]

A prevalência e as características da febre em pacientes adultos e pediátricos também trazem lacunas. Revisão sistemática de Islam *et al.* com dados de 167 estudos com 17.142 indivíduos adultos e 373 pediátricos (<18 anos) com COVID-19 encontrou prevalência combinada de febre de 79,43% [IC 95%: 77,05-81,80, I2 = 95%] e 45,86% [IC 95%: 35,24-56,48, I2 = 78%], respectivamente. Neste estudo, a febre foi ainda classificada como baixa (37,3–38,0°C), média (38,1–39,0°C) e alta (>39,0°C): em pacientes adultos, a prevalência de febre de grau médio (44,33%) foi maior em comparação com febre baixa (38,16%) e alta (14,71%). Além disso, o risco de febre baixa (RR: 2,34, IC 95%: 1,69-3,22,  $p < 0,00001$ , I2 = 84%) e média (RR: 2,79, IC 95%: 2,21-3,51,  $p < 0,00001$ , I2 = 75%) foram significativamente maiores em comparação com a febre de alto grau, no entanto, não houve diferença significativa entre febre baixa e média (RR: 1,17, IC 95%: 0,94-1,44,  $p = 0,16$ , I2 = 87%). [127]

A variabilidade no registro de febre na admissão hospitalar também pode estar relacionada a fatores como idade, presença de comorbidades e gravidade da apresentação clínica. Em um estudo realizado com 5700 pacientes admitidos em 12 hospitais de Nova York entre março e abril de 2020, cuja mediana de idade era de 63 anos, 56,6% eram hipertensos, 41,7% eram obesos e 1808 eram diabéticos, somente 30,7% estavam febris no momento da triagem [128]

**Tosse** - Juntamente com a febre e a dispneia, a tosse foi um dos sintomas mais prevalentes descritos nos estudos publicados, nos mais variados contextos. Revisão sistemática Rodriguez-Morales *et al.*, com a inclusão de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro de 2020 e 21 de fevereiro de 2020 identificou este sintoma em 57,6% dos casos (IC 95% 40,8–74,4%),



sendo que 20,3% (IC95% 10,0–30,6%) necessitaram de cuidados em UTI, 32,8% apresentaram SARS (IC95% 13,7–51,8) e 6,2% (IC95% 3,1 –9.3) tiveram choque. Este estudo reportou desfechos fatais (CFR) de 13,9% (IC95% 6,2–21,5%). [129]

Além de ser um sintoma agudo e comum na apresentação inicial, a tosse pode durar vários dias, e, em situações especiais e já bem descritas na literatura, tomar um curso crônico e durar meses, fazendo parte da Síndrome pós-COVID (COVID longo), juntamente com fadiga, dispneia, dor crônica e comprometimento cognitivo. [130] Estudo de Zhou *et al.*, realizado em Wuhan, China, descreveu que a tosse surgiu, em média, 1 dia após o início dos sintomas, e que persistiu por cerca 19 dias. Em aproximadamente 5% dos pacientes, a tosse durou 4 semanas ou mais. [131] Em outro estudo baseado em auto-relato com 2.618.862 de participantes (sintomas coletados por um rastreador de sintomas COVID baseado em aplicativo em smartphones), a tosse foi relatada em 50% entre os participantes que testaram positivo para SARS-CoV-2. [132] Outros estudos apresentaram prevalência de tosse seca como sintoma inicial variando de 60% a 70%. [121,122]

Ainda é crescente o número de estudos que descrevem uma série de sintomas flutuantes ou persistentes experimentados pelos pacientes por meses após a recuperação do COVID-19 - a denominada Síndrome pós-COVID, ou COVID-longo. Vários desses sintomas crônicos, inclusive a tosse, estão associados a um efeito deletério nas atividades da vida diária. [133] Diversos autores descreveram que a tosse pode persistir por semanas a meses em alguns pacientes após a infecção por SARS-CoV-2. A frequência foi tão variável quanto 7,1% [134] e 42,6% [135]

**Dispneia** - A dispneia é um sintoma comum e muitas vezes debilitante que afeta até 50% dos pacientes internados em hospitais de cuidados terciários agudos e um quarto dos pacientes que procuram atendimento ambulatorial. A presença de dispneia é um potente preditor de mortalidade, muitas vezes superando as medidas fisiológicas comuns na predição do curso clínico de um paciente. [136]

Na infecção por SARS-CoV-2, a dispneia é um sintoma frequente e pode ser uma manifestação inicial no curso clínico de um quadro de insuficiência respiratória na COVID-19. Em um estudo com 138 pacientes hospitalizados em Wuhan por pneumonia associada ao vírus, a dispneia surgiu cerca de 5 dias após o início dos sintomas. Estes pacientes foram encaminhados para internação hospitalar, em média, cerca de 7 dias após o início dos sintomas. [89] . No estudo de Huang *et al.*, realizado ainda em janeiro de 2020, dos 41 pacientes internados em um hospital de Wuhan com diagnóstico laboratorial confirmado de infecção por SARS-CoV-2, 55% apresentaram dispneia (tempo médio desde o início da doença até à dispneia de 8,0 dias [IQR 5,0-13,0]). Todos os 41 apresentaram pneumonia com achados anormais na TC de tórax, e 29% apresentaram SARS como complicação. A revisão sistemática de Rodriguez-Morales *et al.*, já citada, encontrou uma prevalência geral de dispneia de 45,6% (IC95%: 10,9–80,4%). [129]

A prevalência de dispneia pode variar conforme o espectro de gravidade da COVID-19, no entanto, grande parte da variação pode estar relacionada às diferenças na forma como foi investigada e documentada intra e entre estudos. Isso é especialmente importante quando muitos dos estudos são de configuração retrospectiva, em que os sintomas são extraídos de

prontuários de pacientes que relataram dispneia na admissão hospitalar. Huang *et al.*, também já citado, encontraram em seu estudo prospectivo de pacientes hospitalizados com COVID-19 prevalência de dispneia de até 92% entre pacientes internados em UTI *versus* 37% em pacientes internados em unidades não intensivas. [121]

Apesar de a dispneia ser um achado significativamente associado à maior mortalidade em adultos com COVID-19, como relatado por Shi *et al.* (OR = 4,34, IC 95%: [2,68–7,05],  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 69,2\%$ ,  $p < 0,001$ , modelo de efeitos aleatórios), nem sempre está correlacionada com a gravidade da doença. No estudo já citado de Guan *et al.*, por exemplo, foi observado nível de dispneia tão baixo quanto 18,6% nos 1.099 pacientes incluídos, apesar de 86% apresentarem TC anormais e baixas relações PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> . [122]

Alguns pacientes com COVID-19 apresentam a chamada “hipoxemia feliz” ou, mais precisamente, “hipoxemia silenciosa”. São pacientes que desenvolvem níveis de saturação de O<sub>2</sub> muito baixos, porém sem apresentar dispneia. [137] Ainda não está claro por que isso ocorre, no entanto alguns autores oferecem hipóteses para explicá-la: Li *et al.*, sugeriram, por exemplo, seria o potencial neuroinvasivo do vírus SARS-CoV-2 o responsável pela subversão na percepção da falta de ar devido ao seu efeito no tronco encefálico e no centro cardiorrespiratório medular de pacientes infectados. [138] Outra hipótese é de que o SARS-CoV-2 impediria os receptores mecânicos e químicos do nervo vago responsáveis pela exacerbação da dispneia. [139,140]

**Anosmia e disgeusia** - Muitos estudos relataram alterações do olfato e do paladar em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, especialmente anosmia e disgeusia. [141,142] Esses sintomas podem ser, em alguns casos,

os únicos sinais da infecção por SARS-CoV-2 [143]. Em outros casos de pacientes com COVID-19 leve a moderado, a disfunção olfatória (DO) pode surgir antes dos demais sintomas, como relatado por Lechien *et al.*, em que isso ocorreu em 11,8% dos casos. [142] Com frequência, a hiposmia e a anosmia podem não estar associados a sintomas nasofaríngeos como obstrução nasal e rinorréia. Lechien *et al.* relataram que isso ocorreu em quase 80% dos 417 pacientes que completaram o estudo.

Revisão sistemática realizada por Tong *et al.* encontrou, em dez estudos analisados para DO (n = 1627), prevalência de 52,73% (IC 95%, 29,64%-75,23%). Nove estudos foram analisados para disfunção gustativa (DG) (n = 1390), cuja prevalência foi de 43,93% (IC 95%, 20,46%-68,95%). Quando análises de subgrupos foram realizadas para estudos que avaliaram a DO apenas com instrumentos validados, a prevalência foi bem mais elevada: 86,60% (IC 95%, 72,95%-95,95%). [144]

Mercante *et al.* realizaram um estudo retrospectivo por pesquisa telefônica com pacientes diagnosticados com COVID-19 de 5 a 23 de março de 2020 que foram hospitalizados ou receberam alta de um único centro de referência, utilizando um questionário validado: *Italian Sino-Nasal Outcome Test 22 (I-SNOT-22)*. Assim como em vários outros relatos, a obstrução nasal não estava comumente presente no início da doença neste estudo. Entre os 204 pacientes inscritos, 116 (56,9%) apresentaram redução do paladar e/ou olfato, 113 (55,4%) com redução do paladar, 85 (41,7%) com redução do olfato e 82 (40,2%), com redução de ambos concomitantes. Neste estudo, a redução severa do paladar e do olfato estavam presentes respectivamente em 39,7% e 35,3% dos pacientes. Outro ponto destacado foi a não associação significativa

entre o hábito de fumar e redução severa do paladar (odds ratio, 0,95; IC 95%, 0,53-1,71) e/ou olfato (odds ratio, 0,65; IC 95%, 0,35-1,21). [141]

**Outros achados na apresentação inicial** - Vários outros sinais e sintomas podem estar associados à COVID-19. Pacientes idosos, especialmente com mais de 80 anos e que já apresentam algum comprometimento neurocognitivo de base podem apresentar aumento do risco de quedas, redução geral do quadro de saúde, alteração da consciência e delírio. [145] Em adolescentes e adultos jovens com infecção assintomática ou leve, foram descritas alterações dermatológicas denominadas “dedos de COVID”, que consistem no surgimento de nódulos roxo-avermelhados na ponta dos dedos semelhantes em aparência ao eritema pérmio. [146,147] Além disso, estudo prospectivo realizado por Casas *et al.* na Espanha descreveu: áreas acrais de eritema com vesículas ou pústulas (pseudo eritema pérmio ou eritema pérmio símile, 19%), outras erupções vesiculares (9%), lesões urticariformes (19%), erupções maculopapulares (47%) e livedo ou necrose. (6%). [148] Sintomas gastrointestinais como diarreia podem ser a primeira queixa em alguns pacientes com COVID-19, embora não sejam sintomas tão prevalentes quanto os já citados anteriormente. Em estudo realizado por Cheung *et al.* que analisou prevalência combinada de sintomas gastrointestinais gerais e individuais (perda de apetite, náusea, vômito, diarreia e dor ou desconforto abdominal) usando um modelo de efeitos aleatórios encontrou 17,6% (intervalo de confiança de 95% [IC], 12,3-24,5); 11,8% dos pacientes com COVID-19 não grave apresentaram sintomas gastrointestinais (IC 95%, 4,1-29,1) e 17,1% dos pacientes com COVID-19 grave apresentaram sintomas gastrointestinais (IC 95%, 6,9-36,7). [149]

### 2.2.6. Achados laboratoriais da infecção por SARS-CoV-2

Os achados laboratoriais da infecção por SARS-CoV-2 são mais comumente relatados em trabalhos publicados com pacientes hospitalizados. No trabalho de Wang *et al.* com 138 pacientes hospitalizados por pneumonia associada à COVID-19 em Wuhan, China, foram encontrados linfopenia (contagem de linfócitos,  $0,8 \times 10^9/L$  [IQR, 0,6-1,1]) em 70,3%, tempo de protrombina prolongado (TP) (13,0 segundos [IQR, 12,3-13,7]) em 58% e lactato desidrogenase elevada (261 U/L [IQR, 182-403]) em 39,9%. [89] Estudo retrospectivo de centro único (Hospital Wuhan Jinyintan, China) realizado por Chen *et al.* de 1º a 20 de janeiro de 2020 com 99 pacientes internados com pneumonia associada ao vírus encontraram, na admissão hospitalar, trombocitopenia (12%); leucopenia (9%); leucocitose (24%); neutrofilia (38%); elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (respectivamente 28% e 35%). As alterações mais frequentes foram nos valores de ferritina sérica (63%); lactato desidrogenase (LDH) (76%); velocidade de hemossedimentação (VHS) (85%) e proteína C reativa (PCR) (86%). [125] Guan *et al.*, no entanto, encontraram mais frequentemente linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia em (36,2%) e leucopenia (33,7%), especialmente naqueles com doença considerada grave (173 pacientes) entre os 1099 pacientes com COVID-19 admitidos em hospitais chineses até 29 de janeiro de 2020. [122] Nesse estudo, assim como em vários outros relatos, a proteína C reativa estava elevada na maioria dos casos.

As elevações séricas nos valores de D dímero e procalcitonina, bem como níveis mais graves de linfopenia são variáveis nos estudos publicados, no entanto parecem se associar a desfechos de maior gravidade, como doença crítica, necessidade de cuidados de terapia intensiva e morte. [89,121,125]

Os achados laboratoriais relacionados às anormalidades da coagulação relacionados à infecção por SARS-CoV-2 parecem se relacionar mais frequentemente a um estado de hipercoagulabilidade, e são congruentes com observações clínicas de maior risco de tromboembolismo venoso, especialmente em pacientes com pneumonia grave associada ao vírus. Alguns autores denominam esse estado de coagulopatia associada ao COVID-19 (*COVID-19-associated coagulopathy*, CAC). As principais alterações laboratoriais relatadas são: tempo de protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) normais ou levemente prolongados; contagem de plaquetas normal ou aumentada; fibrinogênio aumentado e D-dímero aumentado. Outros ensaios também revelaram alterações: atividade do fator VIII aumentada, antígeno do VWF aumentado; antitrombina (AT-III) e proteína S livre reduzidas e PCR aumentada.

Alguns autores relataram também alterações na tromboelastografia (TEG): tempo de reação (R) encurtado, consistente com aumento da explosão precoce de trombina, tempo de formação do coágulo (K) reduzido, consistente com o aumento da geração de fibrina, amplitude máxima (MA) aumentada, consistente com maior força do coágulo; lise de coágulos em 30 minutos (LY30) reduzida, consistente com fibrinólise reduzida. [150,151] Em um desses relatos, foi observada ausência completa de lise do coágulo em 30 minutos (LY30) em 57% dos pacientes avaliados com TEG em uma UTI. Essa condição foi denominada pelos autores de “desligamento da fibrinólise” (*“fibrinolysis shutdown”*), e estavam associados a uma alta taxa de insuficiência renal e eventos tromboembólicos naqueles pacientes. [152]

Alguns estudos realizados no início da pandemia com pacientes hospitalizados encontraram mais frequentemente trombocitopenia e

prolongamento do TP e do TTPa, no entanto, estudos realizados em períodos posteriores da pandemia revelaram que esses resultados diferiram um pouco, com resultados de TP e TTPa menos alterados. Uma das explicações é de que os pacientes relatados nas primeiras séries de casos estavam mais criticamente enfermos. [153–155] Outra possibilidade é a presença de um anticoagulante lúpico (LA), que pode levar a um prolongamento artificial do TTPa, sem necessariamente refletir um risco aumentado de sangramento. [156,157] Por outro lado, a positividade do AL pode se correlacionar com a trombose em indivíduos com COVID-19. [158]

### **2.2.7. Achados de imagem da infecção por SARS-CoV-2**

Embora o SARS-CoV-2 não se restrinja ao acometimento pulmonar, a avaliação dos métodos de imagem do tórax na COVID-19 pode ser bastante útil, em especial naqueles pacientes que apresentam sintomas moderados a graves, com comorbidades ou que necessitam de cuidados de internação ou intensivos. Esses métodos, no entanto, não devem substituir testes específicos para a detecção da infecção por SARS-CoV-2 como a NAAT por RT-PCR, além de não serem indicados de forma sistemática para rastreamento em pacientes assintomáticos ou com doença leve. [159]

A radiografia de tórax (CXR), apesar de ser um método de baixo custo e fácil acesso, apresenta baixa sensibilidade para triagem de pacientes com COVID-19. Pode ser útil no monitoramento de pacientes hospitalizados, principalmente na avaliação de complicações como pneumotórax e derrame pleural. Os principais achados descritos em pacientes hospitalizados foram consolidação e opacidades em vidro fosco (*Ground Glass Opacity* - GGO), com distribuição bilateral, periférica e da zona pulmonar inferior. Derrame pleural,



derrame pericárdico, e pneumotórax espontâneo (SP) foram achados bem menos comuns. Em avaliações seriadas descritas, foi observada piora no comprometimento pulmonar no decorso da doença, com pico entre 10 e 12 dias após o início dos sintomas. [159–161]

Estudo retrospectivo realizado por Wong *et al.* em 64 pacientes com infecção confirmada admitidos em unidades hospitalares entre janeiro e março de 2020 revelou que alguns pacientes (9%) apresentaram alterações à CXR antes da confirmação laboratorial da infecção com RT-PCR. A consolidação foi o achado mais comum (47%), seguido por GGO (33%). A distribuição das alterações foi periférica (41%) e da zona inferior (50%) com envolvimento bilateral (50%). O derrame pleural foi descrito apenas em 3% dos casos.[160] Estudo multicêntrico de caso-controle com mais de 71 mil pacientes atendidos em emergências identificou que o pneumotórax espontâneo em 0,56% dos casos.

Em pacientes com COVID-19, a ultrassonografia pulmonar (*Lung Ultrasound* - LUS) pode desempenhar um papel potencial como ferramenta de avaliação seriada, permitindo avaliar a progressão do acometimento pulmonar e identificar alguns achados. Podem ser encontrados artefatos verticais irregularmente espaçados, que podem coalescer: são denominados de linhas B, que representam espessamento septal interlobular e/ou intralobular. [159] Consolidações com ou sem broncograma aéreo também podem ser encontradas utilizando-se a LUS. [162] As linhas B representam o espessamento septal interlobular e/ou intralobular, mais associado a edema pulmonar e distúrbios intersticiais. Quando coalescentes, com várias linhas B agrupadas, correspondem a GGO na periferia dos pulmões, conforme observado na TC e no RX de tórax. [163,164]

Soldati *et al.* destacam que o papel do LUS pode ser relevante no contexto da COVID-19. O LUS pode identificar alterações que se correlacionam com achados histopatológicos e à TC, porém permanecem ocultos à CXR, bem como pode ser capaz de detectar lesões pulmonares antes do desenvolvimento de hipoxemia. [162]

A tomografia computadorizada (TC) tórax, no início da pandemia, chegou a ser considerada uma ferramenta importante no rastreamento de pacientes com suspeita de COVID-19. No entanto, embora muitos dos seus achados sejam comuns na doença, também podem ser encontrados em outras pneumonias virais. [165,166] Estudo de Ai *et al.*, por exemplo, ao comparar testagem de RT-PCR e TC de tórax para avaliação de COVID-19 encontrou sensibilidade de 97% para uma TC considerada “positiva”, no entanto com uma especificidade de somente 25%. [167]

Os achados mais comuns são: opacificações em vidro fosco; opacificações em vidro fosco com consolidação mista; espessamento pleural adjacente; espessamento de septo interlobular; broncogramas aéreos. Outros achados menos frequentes são: opacificações em vidro fosco com espessamento septal sobreposto (padrão de pavimentação em mosaico), bronquiectasias, derrame pleural, derrame pericárdico e linfadenopatia. Geralmente essas alterações são bilaterais, nos lobos inferiores e com distribuição periférica. [168] Revisão sistemática realizada por Ghayda *et al.* descreveram os principais achados da TC de tórax em 31 relatos de casos com 3768 pacientes no total: aumento vascular (84,8%), GGO (60,1%), broncograma aéreo (47,8%) e consolidação (41,4%), sendo que as alterações localizavam-se na periferia pulmonar em 72,2%, e envolviam ambos os pulmões em 76%.

Assim como ocorre com a CXR, os achados à TC de tórax podem surgir antes da detecção de RNA viral nas vias aéreas superiores [169,170], mas também podem ser normais no início dos sintomas e se desenvolverem no decurso da patologia. [171,172]

### **2.2.8. Espectro de gravidade e desfechos fatais**

A infecção sintomática por SARS-CoV-2 pode apresentar amplo espectro de gravidade, desde quadros leves a críticos com êxito letal. O risco de doença grave varia dependendo de alguns fatores de risco individuais - como idade, comorbidades e *status* vacinal, bem como de fatores relacionados às variantes do vírus. [123,173]

O estudo de Stokes *et al.* já citado, realizado entre 22 de janeiro e 30 de maio de 2020 - quando havia 5.817.385 casos relatados e 362.705 mortes em todo o mundo - descreveu características demográficas, condições de saúde subjacentes, sintomas e desfechos em 1.320.488 casos de COVID-19 relatados ao CDC americano. Houve 14% de hospitalizações, 2% de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) e 5% de mortes, sendo que as hospitalizações foram seis vezes maiores entre os pacientes com doença de base (45,4%) do que aqueles sem doença de base relatada (7,6%), e as mortes foram 12 vezes maiores entre os pacientes com doenças subjacentes (19,5%) em comparação com aqueles sem doenças subjacentes relatadas (1,6%). [123] Uma série de 44672 casos relatados ao CDC Chinês (CCDC) com diagnóstico confirmado por PCR, ainda em fevereiro de 2020, encontrou 81% de casos considerados leves, 14% de casos graves (definidos por: dispneia, frequência respiratória  $\geq 30$ /min, saturação de oxigênio no sangue  $\leq 93\%$ , pressão parcial de oxigênio arterial para razão de fração inspirada de

oxigênio <300 e/ou infiltrados pulmonares >50% em 24 a 48 horas), e 5% de casos críticos (definidos como insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos). A taxa geral de letalidade (*Case Fatality Ratio* - CFR<sup>7</sup>) foi de 2,3%. [174]

Para compreender a mortalidade da infecção por SARS-CoV-2, algumas dessas métricas precisam ser analisadas criticamente. A Taxa de Letalidade (CFR), só estima a taxa de mortalidade entre todos os casos confirmados/documentados. No entanto, como muitas infecções são assintomáticas, ou mesmo oligossintomáticas/leves não-diagnosticadas, é importante estimar a taxa de mortalidade entre todos os indivíduos com infecção - Taxa de Mortalidade por Infecção (IFR). Mesmo antes do início da vacinação, alguns estudos estimaram a IFR entre 0,15 e 1%: revisão sistemática realizada por Meyerowitz-Katz *et al.* com 24 estimativas de IFR de vários países publicadas entre fevereiro e junho de 2020 encontrou IFR de 0,68% (0,53%- 0,82%), porém com alta heterogeneidade ( $p < 0,001$ ). [175] Estudo publicado por John PA Ioannidis combinando dados sintetizados de 6 revisões sistemáticas, cada uma delas combinando 10 a 338 estudos em 50 países (embora com representatividade global baixa, já que 78%-100% das evidências provenientes da Europa ou das Américas, bem como diversos desafios e vieses na análise dos métodos de síntese quantitativa), encontrou IFR global média de ~0,15% e ~1,5-2,0 bilhões de infecções até fevereiro de 2021. [176]

A IFR pode variar substancialmente dependendo da localização e entre os grupos de risco avaliados. Por exemplo, em revisão sistemática publicada

---

<sup>7</sup> CFR Assim como a taxa de mortalidade por infecção (*Infection Fatality Ratio* - IFR), a taxa de letalidade (*Case Fatality Ratio* – CFR) é uma medida utilizada para avaliar a proporção de indivíduos infectados com desfecho fatal. A CFR estima a proporção de mortes entre os casos confirmados identificados.

pelo *COVID-19 Forecasting Team* já citada anteriormente, que analisou a IFR em 718 estudos idade-específicos e 2.073 estudos com todas as idades, entre 15 de abril de 2020 e 1º de janeiro de 2021, encontrou IFR de 0,005% em 1 ano, 0,002% aos 7 anos, 0,006% aos 15 anos, aumentando de maneira muito significativa para 0,06% aos 30 anos, 0,4% aos 50 anos, 2,9% aos 70 anos e 20% aos 90 anos. Este estudo destacou que a estrutura etária da população foi responsável por 74% da variação em escala logarítmica nas IFRs estimadas para 39 países da amostra em 15 de julho de 2020. Também, uma análise post-hoc mostrou que altas taxas de transmissão na população de casas de repouso podem ser responsáveis por IFRs mais altas em algumas localizações. [63] Outro ponto de destaque é que a IFR ajuda a identificar determinadas vulnerabilidades relativas ao COVID-19, como fatores locais, robustez dos sistemas de saúde, prevalência populacional de comorbidades, e, até mesmo, a evolução do tratamento ao longo do tempo. Durante o período pré-vacinação, a redução estimada de 33% na IFR mediana ao longo de 8 meses é um indício dessa melhora na sistematização do tratamento para a COVID-19.

Quando se analisa desfecho em pacientes hospitalizados, vários estudos apontaram taxas de mortalidade hospitalar associadas à COVID-19 maiores do que a influenza. [177,178] Por exemplo, estudo de coorte realizado por Finelli *et al.* entre 503.409 pacientes hospitalizados de 209 hospitais de cuidados agudos dos EUA, entre 1º de março e 21 de novembro de 2020, encontrou taxa de mortalidade de 11% entre pacientes com infecção laboratorial confirmada para SARS-CoV-2. Interessante observar que mortalidade intra-hospitalar aumentou de março a abril (63 de 597 [10,6%] para 1.047 de 5.319 [19,7%]), depois diminuiu significativamente até novembro (499 de 5.350 [9,3%];  $P = 0,04$ ), com reduções significativas nas faixas etárias mais

velhas (50-64 anos: de 12,8% para 5,4%;  $P = 0,02$ ; 65-75 anos: de 22,8% para 10,3%;  $P = 0,006$ ; > 75 anos: de 36,2% para 17,4%;  $P = 0,03$ ) [179], o que reforça a hipótese de melhora no conhecimento sobre a doença e na sistematização do cuidado intra-hospitalar ao paciente enfermo por COVID-19 também apontado em outros estudos. [180–182]

### **2.2.9. Fatores de risco relacionados a desfechos graves e fatais**

O curso da infecção por SARS-CoV-2 pode caminhar para apresentações graves ou até fatais em pessoas de qualquer idade, porém a probabilidade de isso acontecer é maior em pessoas mais velhas e com comorbidades. O advento da vacinação modificou profundamente esses desfechos, reduzindo o risco de doença grave e de morte, embora a eficácia das vacinas pareça diminuir com o tempo. [183]

Alguns modelos de previsão foram propostos para identificar aqueles pacientes com maior chance de apresentar desfechos graves e fatais e auxiliar na tomada de decisões clínicas de manejo. Foram propostos, por exemplo: 1- modelos para prever internações hospitalares por pneumonia e outros eventos (como desfechos substitutos para pneumonia por COVID-19) na população geral; 2- modelos de diagnóstico para detecção de COVID-19 (mais frequentemente idade, temperatura corporal, sinais e sintomas, sexo, pressão arterial e creatinina); 3- modelos prognósticos para prever o risco de mortalidade, progressão para doença grave ou tempo de internação hospitalar (geralmente idade e características derivadas de tomografias computadorizadas). Essas revisões, no entanto, identificaram estudos com erros metodológicos, relatos inadequados, alto risco de viés e, portanto, não recomendaram nenhuma dessas modelagens para uso na prática clínica.

[184,185] A seguir serão revisados alguns fatores que estão associados ao desenvolvimento de doença grave.

**Idade** - Embora doença grave e desfecho fatal possa ocorrer em pacientes de qualquer idade com COVID-19, vários relatos associam idade avançada à doença grave. Por exemplo, Verity *et al.* realizaram um estudo de modelagem baseado em dados da China continental e identificaram que a taxa de hospitalização por COVID-19 aumentou com a idade: de 1%, para pessoas de 20 a 29 anos, de 4%, para pessoas de 50 a 59 anos, e de 18% para aqueles com mais de 80 anos. [186] Série de mais de 72 mil casos publicada em relatório do CCDC, de maneira semelhante, identificou que as taxas de letalidade foram de 8% entre doentes de COVID-19 que tinham entre 70 e 79 anos, e de 15% entre aqueles com 80 anos ou mais, diferentemente da taxa de letalidade de 2,3% de toda a série. [174] Estudo realizado nos EUA com 2449 pacientes diagnosticados com COVID-19 entre 12 de fevereiro e 16 de março de 2020 relatou que 80% das mortes ocorreram em pessoas com 65 anos ou mais. [187]

Embora casos graves e morte tenham sido descritos em crianças <18 anos, a maior parte dos indivíduos nessa faixa etária apresenta infecção assintomática, leve ou moderada e se recupera antes de 7 dias a partir do início dos sintomas. [188,189] Nos Estados Unidos, uma revisão de prontuários de mais de 82 mil crianças com menos de 18 anos que tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório entre março de 2020 e dezembro de 2021 identificou que apenas 5% apresentaram doença moderada (pneumonia, gastroenterite, desidratação) e 2% precisaram de cuidados de terapia intensiva, alguns dos quais com necessidade de ventilação mecânica. Nesse relato, 66% dos casos eram assintomáticos, e 27% apresentavam sintomas leves

relacionados à COVID-19. [189] Dado mais recente do CDC americano (até 10 de maio de 2022) que incluiu mais de 12 milhões de casos de COVID-19 em crianças <18 anos apresenta 1531 mortes, sendo que eles foram desproporcionais em grupos raciais/étnicos subrepresentados. [190] Análise conjunta de sete países (França, Alemanha, Itália, Espanha, Coreia do Sul, Reino Unido e Estados Unidos) apontou taxa de mortalidade entre crianças (0 a 19 anos) de 0,17 por 100.000, em fevereiro de 2021. [191]

Algumas hipóteses para explicar a razão de crianças adoecerem de formas graves menos frequentemente são: 1- resposta imune menos intensa ao vírus do que os adultos; 2- interferência viral no trato respiratório de crianças pequenas, o que pode levar a uma carga viral mais baixa do SARS-CoV-2; 3- expressão diferente do receptor da ACE2 no trato respiratório de crianças e adultos; 4- anticorpo de reação cruzada pré-existente; 5- vigorosa resposta imune precoce da mucosa; 6- efeitos protetores fora do alvo de vacinas vivas; 7- vasos sanguíneos relativamente mais saudáveis em crianças do que em adultos; 8- diferenças relacionadas à idade no microbioma nasofaríngeo; 9- a possibilidade de diminuição da exposição e diminuição das taxas de testes em crianças. [192–196] Por outro lado, condições como imunossupressão, doença pulmonar, prematuridade e obesidade foram relatadas como associadas a maior taxa de hospitalização e necessidade de cuidados em UTI, embora com dados conflitantes. [197–199]

**Comorbidades** - Algumas comorbidades foram relatadas em associação à COVID-19 grave em adultos de todas as idades, aumentando de forma constante com a idade, com mais de 80% das mortes ocorrendo em adultos com mais de 65 anos como relatado anteriormente. Aquelas que foram demonstradas em pelo menos uma meta-análise ou revisão sistemática, em



estudos observacionais ou em séries de casos são, até o momento: câncer; doença cerebrovascular; doença renal crônica; doença pulmonar crônica (doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC); doença hepática crônica (cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença hepática alcoólica, hepatite autoimune); fibrose cística; diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2; deficiências (por exemplo, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade - TDAH, paralisia cerebral, malformações congênitas, limitações com autocuidado ou atividades da vida diária, deficiências intelectuais e de desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem, lesões na medula espinhal); condições cardíacas (como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana ou cardiomiopatias); hiv; transtornos de saúde mental (transtornos de humor, incluindo depressão, transtornos do espectro da esquizofrenia); condições neurológicas (demência); obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e sobrepeso (IMC 25 a 29 kg/m<sup>2</sup>); inatividade física; gravidez ou gravidez recente; imunodeficiências primárias; tabagismo (atual e ex); doença falciforme ou talassemia; transplante de órgãos sólidos ou células-tronco sanguíneas; transtornos por uso de substâncias; tuberculose e uso de corticosteróides ou outros medicamentos imunossupressores. [104,200]

**Variantes virais** - variantes virais do SARS-CoV-2 surgidas mais recentemente parecem levar a doença grave menos frequentemente. Por exemplo, estudo realizado por Menni *et al.* entre 1º de junho de 2021 e 17 de janeiro de 2022 com 63.002 participantes que testaram positivo para SARS-CoV-2 e relataram sintomas em um aplicativo identificou menor taxa de admissão hospitalar durante a prevalência da variante omicron do que durante a prevalência da variante delta (1,9% vs.2,6%, OR 0,75; 95% CI 0,57–0,98,

p=0,03). [132] Estudo realizado na África do Sul comparou características e desfechos em pacientes hospitalizados com COVID-19 em 4 ondas - (1) junho a agosto de 2020 (variante ancestral), (2) novembro de 2020 a janeiro de 2021 (Beta), (3) maio a setembro de 2021 (Delta) e 15 de novembro a 7 de dezembro de 2021 (Ômicron) - identificou que os pacientes hospitalizados durante a onda 4 eram mais jovens, apresentavam menos comorbidades, tiveram menos hospitalizações e diagnósticos respiratórios, bem como diminuição da gravidade e mortalidade. [201]

**Vacinação** - Muitas vacinas estão disponíveis<sup>8</sup> para uso em diferentes países, de diversas plataformas e abordagens, sendo que as principais são: vacinas de RNA, vacinas de vetor incompetentes para replicação, vacinas de proteína recombinante e vacinas de vírus inativados. Essas vacinas apresentam vários perfis de imunogenicidade, eficácia e segurança, com diferenças significativas entre elas quando se considera o desempenho frente a novas variantes virais, bem como existem dados limitados a respeito da intercambialidade vacinal, dose de reforço e revacinação. [202–205]

Revisão sistemática realizada por Feikin *et al.* com bancos de dados de artigos publicados revisados por pares de 17 de junho de 2021 a 2 de dezembro de 2021 incluíram 18 estudos (todos antes que a variante ômicron começasse a circular) que avaliaram a eficácia de 4 vacinas principais: Pfizer–BioNTech–Comirnaty, n=38; Moderna-mRNA-1273, n=23; Janssen-Ad26.COV2.S, n=9; e AstraZeneca-Vaxzevria, n =8. Encontraram que a eficácia das vacinas contra a doença grave permaneceu alta ( $\geq 70\%$ ) por até 6 meses após a vacinação, para todas as quatro vacinas, sendo que permaneceu  $\geq 80\%$  para as duas vacinas de mRNA. Comparando-se a eficácia

---

<sup>8</sup> Uma lista atualizada de vacinas disponíveis para uso clínico e em testes de fase 1, 2 e 3 pode ser encontrada em <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>

com 1 mês e 6 meses da vacinação, ao combinar todas as avaliações independentemente do tipo de variante, na meta-regressão, houve redução em média de 21% (IC 95% 13,9-29, 8) entre pessoas de todas as idades e em 20,7% (10,2–36,6) entre os idosos. [206]

### **2.2.10. Diagnóstico da infecção por SARS-Cov-2 e da COVID-19**

O diagnóstico da infecção pelo vírus deve ser realizado em indivíduos sintomáticos e assintomáticos, em situações determinadas. Uma infraestrutura de testagem robusta e responsiva é essencial para reduzir a propagação do SARS-CoV-2, e deve ser incorporada a uma abordagem mais ampla de ações que visam reduzir a transmissão. [207] Os principais testes existentes atualmente são:

1- **NAATs**: os testes que amplificam ácido nucleico são testes de alta sensibilidade e especificidade para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2. Detectam um ou mais genes de RNA viral, podendo indicar infecção atual ou uma infecção recente (devido à detecção prolongada de RNA viral). Os resultados do NAAT nem sempre são evidências diretas da presença de vírus capaz de se replicar ou ser transmitido a outros. A maioria dos NAATs produz resultados qualitativos e precisam ser realizados em laboratório, no entanto, alguns podem ser realizados em farmácias e outros locais de atendimento, bem como existem *kits* de autotestes. O tempo para os resultados pode variar de 1 a 3 dias no laboratório, mas aqueles realizados em local de atendimento (como farmácias, por exemplo) ou autotestes podem produzir resultados em cerca de 15 a 60 minutos. Podem ser realizados em espécimes do trato respiratório superior, como nasofaringe, concha nasal média, nasal anterior ou saliva.

**2- Testes de antígenos:** os testes de antígeno são imunoenaios que detectam a presença de um antígeno viral específico. Geralmente têm especificidade semelhante, mas são menos sensíveis do que a maioria dos NAATs. Em geral, são mais baratos que os NAATs e podem fornecer resultados em minutos, tornando-os úteis em programas de triagem para identificar rapidamente pessoas com probabilidade de ter COVID-19. Existem testes de antígeno disponíveis para testes em casa (autoteste), em locais de atendimento como farmácias ou em um laboratório. Devido às características de desempenho dos testes de antígenos, pode ser necessário confirmar alguns resultados com um NAAT de laboratório, por exemplo, quando ocorre resultado negativo em pessoas com sintomas, positivo em assintomáticos.

**3- Testes de anticorpos:** esses testes, também denominados testes sorológicos ou sorologia, são usados para detectar infecção anterior com SARS-CoV-2 e podem auxiliar no diagnóstico de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e em adultos (MIS-A) 2. Não são testes recomendados para realizar o diagnóstico de infecção atual por SARS-CoV-2. Dependendo do momento em que alguém foi infectado e do momento da realização do teste, pode não detectar anticorpos em alguém com uma infecção atual, bem como Além disso, atualmente não se sabe se um resultado positivo do teste de anticorpos indica imunidade contra SARS-CoV-2, portanto, até agora, esses testes não devem ser usados para determinar se um indivíduo é imune à reinfeção. O teste de anticorpos está sendo usado para vigilância em saúde pública e fins epidemiológicos. Como os testes de anticorpos podem ter alvos diferentes no vírus, testes específicos podem ser necessários para avaliar os anticorpos originados de infecções anteriores *versus* os da vacinação.

O CDC americano sugere dois cenários de testes: testes diagnósticos e testes de triagem. **Testes diagnósticos** identificam infecção atual em indivíduos, devendo ser realizado quando uma pessoa apresenta sinais ou sintomas consistentes com COVID-19 ou em assintomáticos com exposição recente ou suspeita de contato próximo ao SARS-CoV-2: 1- Testar pessoas com sintomas consistentes com COVID-19, estejam ou não em dia com suas vacinas. 2- Testar pessoas como resultado dos esforços de rastreamento de contatos. 3- Testar pessoas que indicam que tiveram contato próximo com alguém suspeito ou confirmado como tendo COVID-19. **Testes de triagem** são recomendados para indivíduos que não apresentam sintomas e nenhuma exposição de contato próximo conhecida, suspeita ou relatada ao SARS-CoV-2, e podem ajudar a identificar casos desconhecidos para que sejam tomadas medidas que evitem a propagação da transmissão: 1- teste em funcionários em um ambiente de trabalho; 2- teste em alunos, professores e funcionários em uma escola ou universidade; 3- teste de uma pessoa antes ou depois da viagem; 4- Teste em casa para alguém que não tenha sintomas associados ao COVID-19 e nenhuma exposição conhecida a alguém com COVID-19. [207]

A testagem de assintomáticos pode ser indicada em algumas situações [208]: 1- Após contato próximo com um indivíduo com COVID-19 (isso inclui recém-nascidos de mães com COVID-19). O tempo para o RNA detectável após a exposição é desconhecido, portanto, o momento ideal para testar o COVID-19 após a exposição é incerto, no entanto, a maioria dos guidelines sugere a testagem em 5 a 7 dias após a exposição. 2- Identificação precoce da infecção em estabelecimentos de convivência que abrigam indivíduos em risco de doença grave (por exemplo, estabelecimentos de

cuidados prolongados, estabelecimentos correcionais e de detenção, abrigos para sem-teto). 3- Triagem de pacientes hospitalizados em locais onde a prevalência é alta (por exemplo,  $\geq 10$  por cento de positividade do RT-PCR na comunidade). 4- Antes de procedimentos cirúrgicos ou procedimentos geradores de aerossóis. 5- Antes de receber terapia imunossupressora (incluindo antes do transplante). [209] Indivíduos assintomáticos não devem ser testados rotineiramente dentro dos três meses anteriores devido à baixa probabilidade de que uma repetição do teste positivo durante este intervalo representa um reinfeção ativo. [207,210]

A testagem de sintomáticos deve ser realizada, sempre que possível, para todos os indivíduos que apresentam suspeita de infecção. Ressalta-se que não existem estratégias diagnósticas que definem uma infecção por SARS-CoV-2 sem a realização de testes microbiológicos. Quando a capacidade de testagem é limitada, alguns indivíduos podem ser priorizados: pacientes hospitalizados (especialmente pacientes criticamente doentes com doença respiratória inexplicável), profissionais de saúde, que trabalham ou residem em ambientes aglomerados, ou que possuem fatores de risco para doença grave. [207,208]

Em alguns cenários, pode ser necessário identificar e monitorar variantes virais. Nesses casos, o sequenciamento viral ou o teste de genótipo de PCR multiplex dedicado são necessários para confirmar a infecção com uma variante específica. Infelizmente esses métodos não estão disponíveis de maneira rotineira.

Embora a detecção de outros patógenos (virais ou bacterianos) não excluam a infecção concomitante por SARS-CoV-2 já descrita [211,212] (especialmente em locais com alta taxa de transmissão), podem ser muito úteis

em alguns locais onde esses patógenos estejam circulando (como, por exemplo, vírus sincicial respiratório - VSR, Influenza, Dengue, etc) para manejo adequado, gerenciamento, medidas de controle vigilância.

### **3. COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Profissionais de saúde (PS) estão sob maior risco de se infectar pelo SARS-CoV-2 e adoecer de COVID-19 em relação à população geral, especialmente aqueles que trabalham em contextos ocupacionais de prestação de assistência à saúde a pacientes com suspeitos ou confirmados com COVID-19. Portanto, estratégias que mitiguem ou reduzam este risco são essenciais para proteger a saúde desses trabalhadores. [213]

A transmissão do SARS-CoV-2 ao PS pode ocorrer através: 1- de pacientes ou residentes em instituições de longa permanência ao PS; 2- de um profissional de saúde para o outro, inclusive em contextos de surtos em instituições de saúde, em ambientes de uso comum e salas de lanches; 3- em ambientes comunitários fora das instituições de saúde onde trabalham, como na residência a partir de contactantes domiciliares. [6,214–217]

Infecções em PS podem levar a muitas consequências, tanto individuais quanto a toda cadeia de trabalho. Primeiro, as infecções a PS podem apresentar impacto importante na assistência direta à saúde de pacientes, pois podem reduzir o número de profissionais disponíveis por vários dias. Isso é especialmente crítico em unidades de internação que demandem cuidados intensivos, cuidados específicos ou ultra especializados, unidades de pronto atendimento e emergências, levando à necessidade de reorganização de equipes e consequente sobrecarga. Além disso, profissionais de saúde infectados podem transmitir o SARS-CoV-2 aos colegas de trabalho,

especialmente em contextos em que possam ocorrer quebras de barreiras relacionadas a comportamentos de segurança, aglomerações e uso de EPIs, bem como transmitir aos contatos domiciliares (inclusive a familiares com comorbidades ou outras condições de maior risco de doença grave por COVID-19). Por fim, contextos ocupacionais de assistência à saúde que estão com comprometimento no número de profissionais podem apresentar maior risco de infecção decorrente de processos de trabalho mais frágeis e inseguros. [218,219]

Dados coletados pela OMS em 2020 e apresentados em Guia Interino (portanto, antes da vacinação), principalmente oriundos de países europeus e americanos, estimaram que 14% das infecções reportadas eram entre PS. [213,215] Trabalho já citado de relatório do CCDC de mais de 72 mil casos publicados identificaram que 3,8% eram PS [174] enquanto que, em relatório do CDC publicado em abril de 2020 com 315,531 cases de COVID-19 reportados usando questionário padronizado identificou que essa proporção era de 19%. [6] Importante destacar o potencial viés de vigilância, já que PS foram (e ainda são) testados mais frequentemente e sistematicamente do que a população geral.

Em relação aos testes de soroprevalência, no momento atual, parecem acrescentar muito pouco ao conhecimento sobre a epidemiologia da infecção entre PS, principalmente considerando que há importantes diferenças regionais nos reportes e resultados, bem como as mudanças no perfil de soroprevalência desde o início da pandemia há mais de 2 anos, em populações acometidas por várias ondas de aumento de transmissão causadas por variantes mais infecciosas, que causam reinfecções inclusive por mecanismos de escape imunológico. No início da pandemia, quando ainda se achava que os testes



sorológicos poderiam desempenhar um papel no controle ocupacional da infecção, alguns relatos apresentaram soroprevalências em torno de 6,4% a 8,8%. [220–223]

PS, assim como a população geral, também adoecem de formas graves de COVID-19. Alguns estudos que avaliaram essa população identificaram doença menos grave em comparação com indivíduos que não são PS, como os dados apresentados nos trabalhos de Chou [214,224]. Isso pode estar relacionado à idade dessa população, provavelmente mais jovens do que a população geral, assim como devido à maior vigilância no contexto ocupacional, com detecção de doença assintomática ou doença leve com o uso de testes mais disponíveis e sistematicamente utilizados. Quando necessitam internação ou apresentam desfechos graves ou fatais, geralmente são PS com condições de saúde que aumentam o risco para doença grave. [7,225,226] Relatório semanal MMWR do CDC americano de 6.760 adultos hospitalizados em 13 locais nos Estados Unidos, dos quais 5,9% eram PS, e quase 90% tinham pelo menos uma condição subjacente, sendo a obesidade a mais comum (73%). [7]

O risco de um PS adquirir infecção no local de trabalho é difícil de ser avaliado, e apresenta uma amplitude muito grande entre os relatos publicados. Enquanto que McMichael *et al.* publicaram dados de um surto em uma unidade de cuidados de longo prazo em que identificaram 50 PS vinculados à unidade de saúde infectados, de diversas ocupações (fisioterapeuta, auxiliar de terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, técnico de manutenção, enfermeiro); Heinzerling *et al.* relataram em seu estudo que apenas 3 dos 121 PS com exposição desprotegida a um paciente com COVID-19 não diagnosticado foram infectados. [227] Essas diferenças podem ser devidas a fatores como o tipo e a

duração da exposição e o estágio da infecção (precoce ou tardia) nos pacientes-fontes. Parecem ser maiores em trabalhadores de áreas dedicadas a pacientes com COVID-19, e mais frequentemente entre enfermeiros (embora, também, os dados sejam muito heterogêneos entre diferentes regiões e contextos). [225,228]

Em geral, procedimentos geradores de aerossóis no contexto ocupacional estão associados a maior risco de transmissão de SARS-CoV-2. Os relatos publicados apresentam baixa evidência, e há pouco consenso sobre o tema. Os principais são: broncoscopia (incluindo mini lavagem broncoalveolar); ressuscitação cardiopulmonar; fisioterapia torácica; mudanças de filtro no ventilador; oxigênio de alto fluxo; ventilação manual antes da intubação; endoscopia nasal; tratamentos com nebulizador; ventilação não invasiva; aspiração aberta das vias aéreas; avaliação da deglutição; intubação e extubação traqueal; traqueostomia; endoscopia alta (incluindo ecocardiograma transesofágico).

As principais precauções de rotina para PS que atuam em ambientes ambulatoriais e hospitalares em que não são realizados procedimentos geradores de aerossóis, e em áreas de transmissão comunitária elevada são:

**Máscaras médicas:** incluem, por exemplo, a máscara cirúrgica ou respirador sem válvula de exalação, que deve ser usada em todos os momentos; isso fornece proteção para o HCP e também é usado para controle de origem. Quando os suprimentos permitirem, é preferível o uso de respiradores N95 (ou PFF2 no Brasil) aprovados pelo National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ou ANVISA, ou de nível superior, principalmente se houver vários fatores de risco para transmissão de SARS-CoV-2 (por exemplo, se o paciente não tiver recebido todas as vacinas

recomendadas, for incapaz de usar o controle de fonte e/ou a área estiver mal ventilada). Os dados disponíveis não demonstraram que os respiradores reduzissem a aquisição ocupacional de SARS-CoV-2 em comparação com máscaras médicas ao fornecer cuidados de rotina para pacientes sem suspeita de COVID-19. No entanto, os respiradores geralmente são preferidos ao cuidar de pacientes em áreas com transmissão comunitária substancial a alta, pois há evidências crescentes de que o SARS-CoV-2 é transmitido por aerossóis e gotículas, e dados limitados sugerem que os respiradores podem fornecer proteção adicional ao cuidar de aqueles com COVID-19. [222,229] Além disso, o uso de um respirador com proteção para os olhos reduz a probabilidade de um profissional de saúde ter uma exposição de alto risco que justifique a quarentena.

**Proteção facial ou ocular:** são óculos ou protetores faciais, e deve ser usada além de uma máscara ou respirador. O uso universal de proteção ocular ou facial foi implementado em muitas instituições e é particularmente importante ao cuidar de pacientes que não conseguem usar uma máscara de forma confiável e ao realizar procedimentos geradores de aerossóis. Os protetores faciais sozinhos não oferecem proteção respiratória adequada ou controle de fonte, devendo ser associadas a uma máscara médica.

**Luvas e aventais:** devem ser usados além de máscaras e proteção facial ou ocular ao avaliar pacientes com infecção respiratória não diagnosticada ou quando as precauções de contato são necessárias.

A partir de diversos relatos de infecção por SARS-CoV-2 em locais de assistência à saúde, de transmissão e adoecimento de PS e de surtos ocorridos nesses contextos, a OMS elaborou alguns pontos de destaque para prevenir, identificar e manejar a COVID-19 nos profissionais de saúde. [213].

Muitas dessas orientações-chave foram recomendadas pelo Ministério da Saúde brasileiro em diversas publicações [230] , pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em notas técnicas, bem como adaptadas e implementadas a partir de protocolos definidos na instituição onde se desenvolveu o estudo (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA). São elas:

- As evidências científicas disponíveis sugerem que o uso adequado de equipamentos de proteção individual, melhores práticas de higiene das mãos, implementação de políticas universais de mascaramento em unidades de saúde e treinamento e educação adequados em prevenção e controle de infecções (IPC) estão associados à diminuição do risco de COVID-19 entre os profissionais de saúde
- A prevenção de infecções por SARS-CoV-2 em profissionais de saúde requer uma abordagem integrada multifacetada que inclua medidas de saúde e segurança ocupacional (SSO), bem como IPC. Todos os estabelecimentos de saúde devem estabelecer ou fortalecer e implementar programas de IPC e programas de SSO com protocolos para garantir a segurança dos PS e prevenir infecções no ambiente de trabalho. Garantir níveis adequados de pessoal clínico é recomendado para prevenir a transmissão de infecções associadas aos cuidados de saúde.
- A detecção precoce da infecção por SARS-CoV-2 entre PS pode ser alcançada por meio de vigilância de sintomas e/ou testes laboratoriais, e é uma estratégia fundamental para prevenir a transmissão secundária de PS para pacientes, entre PS em todos os serviços de saúde e de PS a contatos fora das unidades de saúde. Uma estratégia nacional e/ou local de vigilância e teste deve ser desenvolvida e implementada.

- Deve haver um sistema para gerenciar exposições com base na avaliação de risco para promover e apoiar a notificação dos PS sobre exposições ocupacionais e não ocupacionais ou sintomas de COVID-19.
- Um sistema estruturado para gerenciar infecções suspeitas, incluindo medidas para PS com resultado positivo para SARS-CoV-2 e àqueles que são sintomáticos mas testam negativo para SARS-CoV-2.
- Critérios claros para o retorno ao trabalho devem ser estabelecidos de acordo com os princípios da OMS/Ministério da Saúde/orientações estaduais, municipais e locais para a interrupção do isolamento por COVID-19.
- Os sistemas e instalações de saúde devem manter uma cultura livre de culpa em relação às infecções por COVID-19 em profissionais de saúde.

### **3.1. O impacto da vacinação entre profissionais de saúde**

Ainda que adotadas as medidas de controle recomendadas, como ampliação da oferta e sistematização de testagem diagnóstica, recomendações de higiene respiratória, orientação sobre o uso de máscaras, afastamento laboral e isolamento social dos PS com teste positivo, somente isso não parece suficiente para reduzir a transmissão e conseqüentemente os desfechos naqueles PS infectados. Como o SARS-CoV-2 pode ser transmitido rapidamente antes do aparecimento dos sintomas, como já descrito nas seções acima, outras estratégias precisam ser adotadas, como a vacinação contra o vírus.

Artigo publicado por Hosagandi *et al.*, ainda em maio de 2020 (meses antes de alguma vacina estar licenciada para uso emergencial contra o SARS-CoV-2 serem aplicadas na população geral), destacou o esforço

conjunto de governos, cientistas, indústrias farmacêuticas e instituições não-governamentais de diversos países para o desenvolvimento e produção de vacinas em um empreendimento rápido e adaptável, identificando oportunidades de reduzir o prazo inicialmente estimado de 12 a 18 meses para disponibilização de uma vacina ao público a partir do início das pesquisas.

[231] Cerca de dois meses depois, em julho de 2020, a OMS publicou informe em que apontou a existência de 166 candidatos à produção de vacinas no mundo, dos quais 25 já estavam em avaliação clínica, sendo quatro dessas em desenvolvimento de fase 3. [232]

No Brasil, em 09 de setembro de 2020 foi instituído um Grupo de Trabalho para coordenar os esforços da União na aquisição e na distribuição de vacinas COVID-19, no âmbito do Comitê de Crise para Supervisão e Monitoramento dos Impactos da COVID-19, com objetivo de colaborar no planejamento da estratégia nacional de imunização voluntária contra a COVID-19. Alguns marcos relacionados à Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 no Brasil precisam ser destacados [233]:

- Em 17 de janeiro de 2021 a Anvisa autorizou para uso emergencial as vacinas COVID-19 do laboratório Sinovac Life Sciences Co. LTD - vacina adsorvida covid-19 (inativada) (Sinovac/Butantan); e do laboratório Serum Institute of India Pvt. Ltd [Oxford] - vacina covid-19 (recombinante) (ChAdOx1 nCoV-19) (AstraZeneca/Fiocruz).
- Em 18 de janeiro de 2021 teve início a Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 no Brasil.
- Em 23 de fevereiro de 2021 a Anvisa concedeu registro definitivo no País da vacina Pfizer/Wyeth, e no dia 12 de março foi

concedido o registro definitivo da vacina AstraZeneca/Fiocruz. A vacina COVID-19 (recombinante) da Janssen foi autorizada para uso emergencial no País em 31 de março de 2021.

- Em 11 de junho de 2021, a Anvisa autorizou a indicação da vacina Comirnaty, da Pfizer, para crianças com 12 anos de idade ou mais. Com isso, a bula da vacina passou a indicar esta nova faixa etária para o Brasil.
- Em 16/12/2021, a ANVISA aprovou a vacina da Pfizer contra Covid-19 para crianças de 5 a 11 anos de idade.
- No dia 20/01/2022 a ANVISA aprovou a ampliação para o uso emergencial da vacina CoronaVac para crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos, exceto imunocomprometidas.
- Em 16 de dezembro de 2021, a ANVISA, Resolução RE n. 4.678 apresentou autorização para uso do imunizante Pfizer a crianças de 5 a 11 anos. No mesmo dia firmou-se as tratativas com a empresa Pfizer sobre a entrega de 20 milhões desse imunizante no menor prazo possível a depender da disponibilidade, visto que tratativas e no contrato firmado acordou-se que haveria a possibilidade de entregas de imunizantes a esta faixa etária à medida da autorização do órgão regulador, conforme leis brasileiras.

Os profissionais de saúde, assim como os idosos e as pessoas com comorbidades e condições de risco para o desenvolvimento de formas graves foram os primeiros a receberem doses de vacina contra a COVID-19, conforme as recomendações do Ministério da Saúde, através do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 (PNO) do PNI. A

priorização dos PS permitiu avaliar, nessa população, a eficácia dessas novas vacinas em um cenário do mundo real.

Vários estudos publicados após o início da vacinação identificaram, inicialmente, uma redução do risco de infecção pelo SARS-CoV-2 e de adoecimento de formas graves em PS. Estudo multicêntrico conduzido por Narayan *et al.* identificou, entre 14.837 PS de 20 hospitais pesquisados com 90% de vacinados no total que: a taxa de infecção em PS vacinados foi de 710 (6,4%), significativamente menor do que PS não vacinados 148 (9,9%),  $P < 0,001$ . O risco relativo (RR) para infecção por Covid em PS não vacinados foi de 1,56 (IC 95% 1,31 a 1,84),  $P < 0,0001$ . O número necessário para tratar (NNT) foi de 27,8. Assim, foi necessário vacinar 28 PS para proteger 1 paciente da infecção por Covid. [234]

Mendola *et al.* publicaram relato comparando a incidência de COVID-19 entre a segunda e a terceira onda pandêmica em PS de um grande hospital universitário na Lombardia, Itália, e identificaram que 69,4% de todos os PS infectados foram na segunda onda (de agosto de 2020 a dezembro de 2020) e apenas 8,7% foram infectados durante a terceira onda. Em relação aos PS infectados na terceira onda, 35% deles não haviam sido vacinados, 8% estavam parcialmente vacinados e 57% estavam totalmente vacinados. [235] Importante salientar que, tanto na 2ª fase quanto na 3ª fase a percentagem de casos associados à infecção intra-hospitalar entre os PS foi muito baixa, respectivamente 36,5% e 21,7%.

Estudo de caso-controle realizado, respectivamente, com 1482 e 3449 profissionais de saúde de 25 estados dos EUA, realizado entre 28 de dezembro de 2020 e 19 de maio de 2021, estimou a eficácia de vacinas de RNA mensageiro para vacinação parcial (avaliada 14 dias após o recebimento da



primeira dose até 6 dias após o recebimento da segunda dose) e vacinação completa (avaliada  $\geq 7$  dias após o recebimento da segunda dose) mostrou eficácia de 77,6% (IC de 95%, 70,9 a 82,7) com a vacina BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) e 88,9% (IC 95%, 78,7 a 94,2) com a vacina mRNA-1273 (Moderna) para vacinação parcial, e 88,8% (IC 95%, 84,6 a 91,8) e 96,3% (IC 95%, 91,3 a 98,4), respectivamente, para vacinação completa. [236]

Poucos estudos avaliaram a eficácia de vacinas em profissionais de saúde quanto aos desfechos nessa população, como hospitalização e morte, menos ainda se sabe a respeito do efeito em profissionais de saúde de vacinas de diferentes plataformas virais, e em cenários de surgimento de variantes e subvariantes que aumentam a chance de reinfecções. No estudo de Pilishvili *et al.* supracitado, por exemplo, as vacinas estudadas não eram de vírus inativado ou vetor viral, como a Coronavac e a ChAdOx1 nCoV-19, amplamente utilizadas no Brasil pelo PNO. Além disso, o período de análise não contemplou o surgimento de Variantes de Interesse (VOI) ou Variantes de Preocupação (VOC) subsequentes, como ocorreu com a variante ômicron no final de 2021.

Yoon *et al.* [237] alertaram sobre a necessidade de avaliar a eficácia de uma terceira dose de vacina contra a variante ômicron nos trabalhadores da linha de frente. Relatam resultado de uma coorte prospectiva, realizada entre 21 de agosto de 2021 e 22 de janeiro de 2022, com 3241 trabalhadores da linha de frente, que demonstrou alguns resultados preocupantes:

- A porcentagem de infecção assintomática (sem sintomas relatados) foi maior nas infecções com a variante omicron do que nas infecções com a variante delta (21% e 8%, respectivamente). Esses dados também são corroborados pelas observações em

nossa população de PS, embora não tenhamos observado aumento de surtos hospitalares relacionados à variante ômicron.

- A eficácia da vacina ajustada contra a infecção delta foi de 65% (IC 95%, 49 a 76) após duas doses e 91% (IC 95%, 84 a 95) após três doses, com uma eficácia relativa da vacina de três doses em comparação com duas doses contra a variante delta de 86% (IC 95%, 69 a 94).
- Após o ajuste, a eficácia da vacina contra a infecção omicron foi de 46% (IC 95%, 25 a 61) após duas doses e 60% (IC 95%, 42 a 72) após três dose, para uma eficácia relativa de 60% (95% CI, 40 a 73) para três doses em comparação com duas doses.

#### 4. JUSTIFICATIVA

Os profissionais de saúde estão sob maior risco de contato com o SARS-CoV-2 no ambiente laboral, em especial quando prestam assistência a pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2. Desde o início da pandemia, houve importante modificação no perfil de morbimortalidade dessa população em relação à COVID-19, especialmente a redução nos desfechos de maior gravidade, como necessidade de internação hospitalar, de cuidados de terapia intensiva e de morte.

Desde o início da pandemia, países e regiões enfrentaram pelo menos 4 ondas bem estabelecidas de maior transmissão do SARS-CoV-2 causadas pela de variantes virais: variante ancestral, beta, delta, ômicron, com diferenças regionais relacionadas a algumas outras variantes e subvariantes de menor impacto. Essas variantes apresentam, como características principais, a ocorrência de mutações em determinados sítios que culminam, de modo geral, com aumento crescente da transmissibilidade.

As mudanças no perfil de adoecimento e desfechos entre os profissionais de saúde ocorreram em um contexto de surgimento dessas novas variantes, mas também em um contexto de introdução da vacinação contra o SARS-CoV-2, e gradual ampliação da cobertura vacinal nessa população. No entanto, ainda se conhece muito pouco sobre o impacto da vacinação entre os profissionais de saúde, em especial trabalhadores de instituições hospitalares. Os dados publicados até o momento são heterogêneos, pouco específicos e generalizáveis, e ainda dependentes de aspectos regionais e locais.

Esse trabalho se justifica por oferecer mais informações para preencher essas lacunas, procurando identificar, caracterizar e analisar os desfechos em profissionais de saúde antes e depois da vacinação, em especial

em uma instituição hospitalar brasileira de grande porte e referência no atendimento a pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo primário:**

Descrever as características clínicas e os desfechos dos profissionais de saúde com COVID-19.

### **5.2. Objetivos secundários:**

- Identificar fatores associados com o diagnóstico de COVID-19.
- Descrever a prevalência de COVID-19 entre os profissionais de saúde sintomáticos.
- Comparar os desfechos entre profissionais de saúde com COVID-19 antes e depois da vacinação.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen n.d. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed April 16, 2020).
- [2] Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol* 2021;190:161–75. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa191>.
- [3] Soebandrio A, Kusumaningrum T, Yudhaputri FA, Oktavianthi S, Safari D, Malik SG, et al. COVID-19 prevalence among healthcare workers in Jakarta and neighbouring areas in Indonesia during early 2020 pandemic. *Ann Med* 2021;53:1896–904. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1975309>.
- [4] Mani NS, Budak JZ, Lan KF, Bryson-Cahn C, Zelikoff A, Barker GEC, et al. Prevalence of Coronavirus Disease 2019 Infection and Outcomes Among Symptomatic Healthcare Workers in Seattle, Washington. *Clin Infect Dis* 2020;71:2702–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa761>.
- [5] Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- [6] CDCMMWR. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 — United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>.
- [7] Kambhampati AK. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel — COVID-NET, 13 States, March 1–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6943e3>.
- [8] Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA* 2021;326:2043–54. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499>.
- [9] Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22:43–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6).
- [10] Chandan S, Khan SR, Deliwala S, Mohan BP, Ramai D, Chandan OC, et al. Postvaccination SARS-CoV-2 infection among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:1428–41. <https://doi.org/10.1002/jmv.27457>.
- [11] Alshamrani MM, Farahat FM, El-Saed A, Alzunitan M, Alsaedi A, El Gammal A, et al. Post-vaccination SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in tertiary care hospitals in Saudi Arabia: A case series. *J Infect Public Health* 2022;15:10–2. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.015>.
- [12] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1474–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072>.

- [13] COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center n.d. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed May 9, 2022).
- [14] Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006;66:193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3).
- [15] Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* 2021;10:821. <https://doi.org/10.3390/cells10040821>.
- [16] WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 n.d. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed April 11, 2022).
- [17] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- [18] Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses* 2017:149–58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>.
- [19] Siddell SG, Walker PJ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adams MJ, Dutilh BE, et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). *Arch Virol* 2019;164:943–6. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-04136-2>.
- [20] Bukhari K, Mulley G, Gulyaeva AA, Zhao L, Shu G, Jiang J, et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Abyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus. *Virology* 2018;524:160–71. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.08.010>.
- [21] Cordes AK, Rehrauer WM, Accola MA, Wölk B, Hilfrich B, Heim A. Fully automated detection and differentiation of pandemic and endemic coronaviruses (NL63, 229E, HKU1, OC43 and SARS-CoV-2) on the hologic panther fusion. *J Med Virol* 2021;93:4438–45. <https://doi.org/10.1002/jmv.26749>.
- [22] Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465–522. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>.
- [23] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.
- [24] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685>.
- [25] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.

- [26] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [27] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [28] Wormser GP, Aitken C. *Clinical Virology*, 3rd Edition Edited by D. D. Richman, R. J. Whitley, and F. G. Hayden Washington, DC: ASM Press, 2009. 1408 pp, Illustrated. \$259.59 (hardcover). *Clin Infect Dis* 2010;50:1692. <https://doi.org/10.1086/652862>.
- [29] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- [30] DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 2007;81:1701–13. <https://doi.org/10.1128/JVI.01467-06>.
- [31] Mortola E, Roy P. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. *FEBS Lett* 2004;576:174–8. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.09.009>.
- [32] Kuo L, Masters PS. The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *J Virol* 2003;77:4597–608. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.8.4597-4608.2003>.
- [33] Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol* 2008;82:11318–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>.
- [34] White JM, Delos SE, Brecher M, Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2008;43:189–219. <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>.
- [35] Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 2016;531:118–21. <https://doi.org/10.1038/nature17200>.
- [36] Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020;584:115–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>.
- [37] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [38] Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol* 1995;380:197–211. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1899-0\\_34](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1899-0_34).
- [39] Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011;85:4122–34. <https://doi.org/10.1128/JVI.02232-10>.



- [40] Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One* 2013;8:e76469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076469>.
- [41] Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol* 2010;84:3134–46. <https://doi.org/10.1128/JVI.01394-09>.
- [42] Frana MF, Behnke JN, Sturman LS, Holmes KV. Proteolytic cleavage of the E2 glycoprotein of murine coronavirus: host-dependent differences in proteolytic cleavage and cell fusion. *J Virol* 1985;56:912–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.56.3.912-920.1985>.
- [43] Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84:12658–64. <https://doi.org/10.1128/JVI.01542-10>.
- [44] Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci* 2020;257:118056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118056>.
- [45] Lapps W, Hogue BG, Brian DA. Sequence analysis of the bovine coronavirus nucleocapsid and matrix protein genes. *Virology* 1987;157:47–57. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(87\)90312-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(87)90312-6).
- [46] Fleming JO, Shubin RA, Sussman MA, Casteel N, Stohlman SA. Monoclonal antibodies to the matrix (E1) glycoprotein of mouse hepatitis virus protect mice from encephalitis. *Virology* 1989;168:162–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90415-7](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90415-7).
- [47] Hu Y, Wen J, Tang L, Zhang H, Zhang X, Li Y, et al. The M Protein of SARS-CoV: Basic Structural and Immunological Properties. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2003;1:118–30. [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(03\)01016-7](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(03)01016-7).
- [48] Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol* 2006;581:163–73. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-33012-9\\_29](https://doi.org/10.1007/978-0-387-33012-9_29).
- [49] Armstrong J, Niemann H, Smeekens S, Rottier P, Warren G. Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature* 1984;308:751–2. <https://doi.org/10.1038/308751a0>.
- [50] Narayanan K, Maeda A, Maeda J, Makino S. Characterization of the coronavirus M protein and nucleocapsid interaction in infected cells. *J Virol* 2000;74:8127–34. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.17.8127-8134.2000>.
- [51] McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. *Viruses* 2014;6:2991–3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>.
- [52] de Haan CAM, Rottier PJM. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2005;64:165–230. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(05\)64006-7](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(05)64006-7).
- [53] Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *J Virol* 2002;76:4987–99. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.10.4987-4999.2002>.

- [54] Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol* 1984;33:281–93.
- [55] Nakanaga K, Yamanouchi K, Fujiwara K. Protective effect of monoclonal antibodies on lethal mouse hepatitis virus infection in mice. *J Virol* 1986;59:168–71. <https://doi.org/10.1128/JVI.59.1.168-171.1986>.
- [56] Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. *Sci Rep* 2021;11:3455. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83108-0>.
- [57] Peng H, Yang L, Wang L, Li J, Huang J, Lu Z, et al. Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology* 2006;351:466–75. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.03.036>.
- [58] Kuo L, Hurst KR, Masters PS. Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *J Virol* 2007;81:2249–62. <https://doi.org/10.1128/JVI.01577-06>.
- [59] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- [60] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard n.d. <https://covid19.who.int> (accessed April 24, 2022).
- [61] Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020;396:313–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0).
- [62] Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23–May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>.
- [63] COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:1469–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02867-1).
- [64] COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet* 2022:S0140-6736(22)00484-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6).
- [65] Boletim Epidemiológico Nº 109 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil) n.d. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-109-boletim-coe-coronavirus.pdf/view> (accessed April 24, 2022).
- [66] Organization PAH. Weekly COVID-19 Epidemiological Update: Issue 5 (8 March 2022) 2022.
- [67] Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic - PAHO/WHO | Pan American Health Organization n.d. <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic> (accessed April 24, 2022).

- [68] Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021;174:69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>.
- [69] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
- [70] Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun* 2020;11:4400. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>.
- [71] Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1628–31. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>.
- [72] Atomization. Wikipedia 2021.
- [73] Wei J, Li Y. Enhanced spread of expiratory droplets by turbulence in a cough jet. *Building and Environment* 2015;93:86–96. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2015.06.018>.
- [74] Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science* 2020;370:303–4. <https://doi.org/10.1126/science.abf0521>.
- [75] Roy CJ, Milton DK. Airborne transmission of communicable infection--the elusive pathway. *N Engl J Med* 2004;350:1710–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048051>.
- [76] Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air* 2017;27:452–62. <https://doi.org/10.1111/ina.12314>.
- [77] Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
- [78] Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:606–10. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>.
- [79] Park SY, Kim Y-M, Yi S, Lee S, Na B-J, Kim CB, et al. Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1666–70. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201274>.
- [80] Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International Hospital and Community Epidemiology Group. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3981–2. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1118>.
- [81] Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458>.

- [82] Wong SCY, Kwong RT-S, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020;105:119–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.036>.
- [83] Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, Shan Quah JL, Loh WJ, Wong YJ, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020;172:766–7. <https://doi.org/10.7326/L20-0175>.
- [84] Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health* 2020;5:e002794. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794>.
- [85] Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020;180:1665–71. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225>.
- [86] Stay safe, have fun during the COVID-19 pandemic. Mayo Clinic n.d. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/safe-activities-during-covid19/art-20489385> (accessed May 1, 2022).
- [87] Medina C, Chavira J, Aburto T, Nieto C, Contreras-Manzano A, Segura L, et al. Rapid review: evidence of Covid-19 transmission and similar acute respiratory infections in open public spaces. *salud publica mex* 2021;63:232–41.
- [88] McMichael TM, Clark S, Pogojans S, Kay M, Lewis J, Baer A, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:339–42. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e1>.
- [89] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [90] Van Vinh Chau N, Lam VT, Dung NT, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, et al. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis* 2020;71:2679–87. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711>.
- [91] Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>.
- [92] Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiology & Infection* 2020;148. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001338>.
- [93] Casey-Bryars M, Griffin J, McAloon C, Byrne A, Madden J, Evoy DM, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ Open* 2021;11:e041240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041240>.
- [94] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:672–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.

- [95] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- [96] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:565–74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
- [97] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
- [98] Cheng C, Zhang D, Dang D, Geng J, Zhu P, Yuan M, et al. The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients. *Infectious Diseases of Poverty* 2021;10:119. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00901-9>.
- [99] Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 2020;180:1156–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>.
- [100] Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:140–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>.
- [101] Aydiillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2586–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031670>.
- [102] Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* 2020;183:1901-1912.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>.
- [103] Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* 2020;383:2291–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>.
- [104] CDC. Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (accessed May 1, 2022).
- [105] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- [106] Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 2020;71:2663–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>.
- [107] Kim M-C, Cui C, Shin K-R, Bae J-Y, Kweon O-J, Lee M-K, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:671–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2027040>.

- [108] Mack CD, DiFiori J, Tai CG, Shiue KY, Grad YH, Anderson DJ, et al. SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med* 2021;181:960–6. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2114>.
- [109] Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021;174:655–62. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>.
- [110] Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S-I, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;383:885–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013020>.
- [111] Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020;221:1770–4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>.
- [112] Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, Riegodedios AJ, Luse T, Von Thun AM, et al. An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *N Engl J Med* 2020;383:2417–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019375>.
- [113] Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020;382:2163–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>.
- [114] Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, Kurbatova EV, Tobolowsky FA, Schneider ZD, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021;72:e448–57. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1180>.
- [115] Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2021;397:93–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9).
- [116] Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377–81. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>.
- [117] Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;63:706–11. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>.
- [118] Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;98:180–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>.
- [119] Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1782–4. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm705152e3>.

- [120] Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021;26:2101147. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>.
- [121] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [122] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- [123] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759–65. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
- [124] Killerby ME. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925e1>.
- [125] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [126] Public health surveillance for COVID-19: interim guidance n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2022.1> (accessed May 7, 2022).
- [127] Islam MA, Kundu S, Alam SS, Hossan T, Kamal MA, Hassan R. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17515 patients. *PLoS One* 2021;16:e0249788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249788>.
- [128] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- [129] Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
- [130] Song W-J, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021;9:533–44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9).
- [131] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

- [132] Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022;399:1618–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0).
- [133] Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81:e4–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
- [134] Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>.
- [135] D’Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselneris J, Norton S, Smith L-J, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res* 2021;7:00655–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00655-2020>.
- [136] Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>.
- [137] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:356–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
- [138] Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552–5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- [139] Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1206–9. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00201>.
- [140] Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333:1547–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>.
- [141] Mercante G, Ferrelli F, De Virgilio A, Gaino F, Di Bari M, Colombo G, et al. Prevalence of Taste and Smell Dysfunction in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146:723–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1155>.
- [142] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251–61. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- [143] Jang Y, Son H-J, Lee S, Lee EJ, Kim TH, Park SY. Olfactory and taste disorder: The first and only sign in a patient with SARS-CoV-2 pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* n.d.:1. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.151>.
- [144] Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3–11. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>.



- [145] Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino J-P, Gautier J, Berrut G, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis* 2021;72:490–4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.
- [146] Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020;45:746–8. <https://doi.org/10.1111/ced.14243>.
- [147] Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020;6:489–92. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.011>.
- [148] Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020;183:71–7. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
- [149] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
- [150] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1738–42. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
- [151] Chaudhary R, Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost* 2020;120:1594–6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714217>.
- [152] Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg* 2020;231:193-203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.
- [153] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- [154] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- [155] Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost* 2020;18:1514–6. <https://doi.org/10.1111/jth.14832>.
- [156] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.

- [157] Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:288–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- [158] Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020;3:e2017539. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17539>.
- [159] Farias L de PG de, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e2027. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2027>.
- [160] Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:E72–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
- [161] Novelli F, Pinelli V, Chiaffi L, Carletti AM, Sivori M, Giannoni U, et al. Prognostic significance of peripheral consolidations at chest x-ray in severe COVID-19 pneumonia. *Radiol Med* 2022:1–7. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01487-4>.
- [162] Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *J Ultrasound Med* 2020;39:1459–62. <https://doi.org/10.1002/jum.15284>.
- [163] Wongwaisayawan S, Suwannanon R, Sawatmongkorngul S, Kaewlai R. Emergency Thoracic US: The Essentials. *Radiographics* 2016;36:640–59. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150064>.
- [164] Francisco MJ, Rahal A, Vieira FAC, Silva PSD da, Funari MB de G. Advances in lung ultrasound. *Einstein (Sao Paulo)* 2016;14:443–8. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016MD3557>.
- [165] Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD013639. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013639.pub3>.
- [166] Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30:6485–96. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07018-x>.
- [167] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296:E32–40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
- [168] Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17:701–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>.
- [169] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425–34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
- [170] Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;296:E41–5. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.

- [171] Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020;295:200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
- [172] Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295:715–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
- [173] Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis* 2022;116:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>.
- [174] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [175] Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis* 2020;101:138–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1464>.
- [176] Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13554. <https://doi.org/10.1111/eci.13554>.
- [177] Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ* 2020;371:m4677. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4677>.
- [178] Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1528–34. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e3>.
- [179] Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Network Open* 2021;4:e216556. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6556>.
- [180] Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med* 2021;174:613–21. <https://doi.org/10.7326/M20-5327>.
- [181] Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, Yuen S, Kirby KA, Hohmann S, et al. Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Netw Open* 2021;4:e210417. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0417>.
- [182] Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med* 2021;49:209–14. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004747>.

- [183] Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:255–63. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>.
- [184] Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>.
- [185] Lombardi Y, Azoyan L, Szychowiak P, Bellamine A, Lemaitre G, Bernaux M, et al. External validation of prognostic scores for COVID-19: a multicenter cohort study of patients hospitalized in Greater Paris University Hospitals. *Intensive Care Med* 2021;47:1426–39. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06524-w>.
- [186] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
- [187] CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.
- [188] Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179:1029–46. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
- [189] Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, et al. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics* 2022;149:e2021055765. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055765>.
- [190] CDC. COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker> (accessed May 10, 2022).
- [191] Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:e12–3. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3).
- [192] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- [193] Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41:e36–45. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003413>.
- [194] Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr* 2020;227:45-52.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>.
- [195] Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020;323:2427–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>.

- [196] Hyde Z. Difference in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Attack Rate Between Children and Adults May Reflect Bias. *Clin Infect Dis* 2022;74:152–5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab183>.
- [197] Bixler D, Miller AD, Mattison CP, Taylor B, Komatsu K, Peterson Pompa X, et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1324–9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4>.
- [198] Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1081–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>.
- [199] Calvo C, Udaondo C, Rheumatic Diseases EPICO-AEP Working Group. COVID-19 in Children With Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPICO-AEP. *J Rheumatol* 2021;48:1190–2. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201548>.
- [200] CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html> (accessed April 16, 2020).
- [201] Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA* 2022;327:583–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>.
- [202] Grunau B, Goldfarb DM, Asamoah-Boaheng M, Golding L, Kirkham TL, Demers PA, et al. Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals. *JAMA* 2022;327:279–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21921>.
- [203] Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell* 2021;184:5699–5714.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.011>.
- [204] Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med* 2022;386:1046–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116414>.
- [205] Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COVS.2.S Priming. *N Engl J Med* 2022;386:951–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116747>.
- [206] Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet* 2022;399:924–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0).
- [207] Visão geral dos testes para SARS-CoV-2, o vírus que causa o COVID-19 | CDC n.d. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> (accessed May 10, 2022).
- [208] Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clinical Infectious Diseases* 2021:ciab048. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab048>.

- [209] COVID-19 and BMT. EBMT n.d. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt> (accessed May 10, 2022).
- [210] Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 07/2020 \_atualizada em 09/03/2022 — Português (Brasil) n.d. [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nt-07-2020\\_covid-em-servicos-saude\\_atualizada-em\\_09-03-2022.pdf/view](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nt-07-2020_covid-em-servicos-saude_atualizada-em_09-03-2022.pdf/view) (accessed May 10, 2022).
- [211] Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1324–6. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>.
- [212] Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:1549–55. <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>.
- [213] Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19 n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-336265> (accessed May 10, 2022).
- [214] Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med* 2020;173:120–36. <https://doi.org/10.7326/M20-1632>.
- [215] Vahidy FS, Bernard DW, Boom ML, Drews AL, Christensen P, Finkelstein J, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Asymptomatic Health Care Workers in the Greater Houston, Texas, Area. *JAMA Network Open* 2020;3:e2016451. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16451>.
- [216] Sikkema RS, Pas SD, Nieuwenhuijse DF, O’Toole Á, Verweij J, van der Linden A, et al. COVID-19 in health-care workers in three hospitals in the south of the Netherlands: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1273–80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30527-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30527-2).
- [217] Hatfield KM. Facility-Wide Testing for SARS-CoV-2 in Nursing Homes — Seven U.S. Jurisdictions, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e5>.
- [218] Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions n.d. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions> (accessed May 10, 2022).
- [219] Sant’Ana G, Imoto AM, Amorim FF, Taminato M, Peccin MS, Santana LA, et al. Infection and death in healthcare workers due to COVID-19: a systematic review. *Acta Paul Enferm* 2020;33. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020AO0107>.
- [220] Korth J, Wilde B, Dolff S, Anastasiou OE, Krawczyk A, Jahn M, et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol* 2020;128:104437. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104437>.
- [221] Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge M-L, Vermeersch P, et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA* 2020;324:195–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11160>.

- [222] Sims MD, Maine GN, Childers KL, Podolsky RH, Voss DR, Berkiw-Scenna N, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Seropositivity and Asymptomatic Rates in Healthcare Workers Are Associated with Job Function and Masking. *Clin Infect Dis* 2021;73:S154–62. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1684>.
- [223] Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1401–8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30589-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30589-2).
- [224] Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Update Alert: Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers. *Ann Intern Med* 2020;173:W46–7. <https://doi.org/10.7326/L20-0768>.
- [225] Hughes MM, Groenewold MR, Lessem SE, Xu K, Ussery EN, Wiegand RE, et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12–July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1364–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6938a3>.
- [226] Shah ASV, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ* 2020;371:m3582. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3582>.
- [227] Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:472–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>.
- [228] Hartmann S, Rubin Z, Sato H, O Yong K, Terashita D, Balter S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections Among Healthcare Workers, Los Angeles County, February–May 2020. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1850–4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1200>.
- [229] Piapan L, De Michieli P, Ronchese F, Rui F, Mauro M, Peresson M, et al. COVID-19 outbreak in healthcare workers in hospitals in Trieste, North-east Italy. *J Hosp Infect* 2020;106:626–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.08.012>.
- [230] Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19 (SECOVID). Ministério da Saúde n.d. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/secovid/secretaria-extraordinaria-de-enfrentamento-a-covid-19-secovid> (accessed May 10, 2022).
- [231] Hosangadi D, Warmbrod KL, Martin EK, Adalja A, Cicero A, Inglesby T, et al. Enabling emergency mass vaccination: Innovations in manufacturing and administration during a pandemic. *Vaccine* 2020;38:4167–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.037>.
- [232] COVID-19 vaccine tracker and landscape n.d. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed May 23, 2022).
- [233] Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 - PNO. Ministério da Saúde n.d. <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-cao-contra-covid-19-pno> (accessed May 23, 2022).

- [234] Narayan P, TS SK, BV MM, Ghorai PA, Rupert E, Shetty DP. Uptake and impact of vaccination against COVID-19 among healthcare workers-evidence from a multicentre study. *Am J Infect Control* 2022;50:361–3. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.10.036>.
- [235] Mendola M, Tonelli F, Garletti FS, Greco D, Fiscella M, Cucchi I, et al. COVID-19 impact and vaccine effectiveness among healthcare workers of a large University Hospital in Lombardy, Italy. *Med Lav* 2021;112:453–64. <https://doi.org/10.23749/mdl.v112i6.11983>.
- [236] Pilishvili T, Gierke R, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, Mohr NM, Talan DA, et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel. *New England Journal of Medicine* 2021;385:e90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106599>.
- [237] Yoon SK, Hegmann KT, Thiese MS, Burgess JL, Ellingson K, Lutrick K, et al. Protection with a Third Dose of mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 Variants in Frontline Workers. *New England Journal of Medicine* 2022;386:1855–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201821>.



## 7. CONCLUSÃO

Este estudo de coorte retrospectiva avaliou mais de 22.200 atendimentos a profissionais de saúde com quadro suspeito ou confirmado de infecção por SARS-CoV-2, ao longo de 22 meses de pandemia, período em que ocorreram ondas de infecção por variantes virais e introdução da estratégia de vacinação.

A análise dos desfechos dessa população identificou algumas informações importantes, por exemplo: a prevalência de infecção por SARS-CoV-2 foi alta entre os profissionais de saúde, assim como ocorreu em diversas instituições hospitalares em vários locais do mundo. Profissionais de saúde vacinados tiveram menos hospitalizações, necessidade de UTI e óbitos do que aqueles que não foram vacinados.

Poucos estudos no Brasil avaliaram comparativamente os desfechos de COVID-19 em profissionais de saúde antes e após a vacinação. Os dados apresentados neste estudo confirmam que as vacinas podem atenuar a gravidade da COVID-19 em profissionais de saúde, e que os esforços devem ser concentrados para garantir a vacinação adequada e completa para esta população.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os profissionais de saúde, embora estejam sob maior risco de contato com o SARS-CoV-2 no ambiente laboral, em especial quando prestam assistência a pacientes suspeitos ou confirmados com COVID-19, tiveram uma importante modificação no perfil de transmissão ao longo desses mais de 2 anos de pandemia. Atualmente, as taxas de infecção dessa população são marcadas por uma redução muito importante da transmissão no ambiente de trabalho, maior componente na transmissão não-ocupacional, em contextos de aglomeração e dentro de casa. Além disso, as medidas de controle da infecção no ambiente laboral (como o uso de máscaras, o distanciamento social e a higiene de mãos) estão mais consolidadas do que em outros contextos ocupacionais não relacionados à assistência em saúde.

Ao mesmo tempo que essas mudanças ocorreram, os profissionais de saúde foram vacinados com esquemas vacinais completos e, mais recentemente, com doses de reforço vacinal, inclusive tendo recebido doses de reforço com vacinas de plataformas diferentes. Embora essas doses de reforço tenham sido incorporadas pelos fabricantes e governos do mundo todo ao esquema vacinal definido como completo, a adesão à vacinação com todas as doses (em geral em número de 3 doses, até o momento) tem sido menor do que com o esquema primordial dessas plataformas vacinais (com duas doses ou dose única), inclusive entre profissionais de saúde.

Também emergiram variantes virais que apresentam características de maior transmissibilidade e mutações genéticas que permitem escapar às defesas imunológicas geradas pela vacinação e por infecção prévia. A maioria dos países e regiões enfrentou pelo menos 4 ondas de maior transmissão do

SARS-CoV-2 causadas pela eclosão dessas variantes (variante ancestral, beta, delta, ômicron), com diferenças regionais relacionadas a algumas outras variantes e subvariantes de menor impacto, cada uma com mais mutações em determinados sítios que culminaram com aumento crescente da transmissibilidade, embora marcadamente tenha havido redução da letalidade e do adoecimento de formas graves de COVID, principalmente entre aqueles indivíduos que receberam todas as doses de um esquema vacinal completo.

Muitos desafios e lacunas ainda permanecem. Pouco se sabe, como exemplos, a respeito do espectro e duração da COVID longa no decorrer dos meses ou anos após a infecção, das sequelas de longo prazo e seus respectivos manejos, das interações entre os efeitos causados pela infecção e reinfeção pelas variantes do SARS-CoV-2 em associação com outras infecções virais e bacterianas. Em especial, ainda são necessários muitos estudos para avaliar o impacto da vacinação na produção de anticorpos neutralizantes e na resposta celular frente às variantes em circulação e, principalmente, às novas variantes que ainda virão. Esses questionamentos e desafios se tornam ainda maiores em relação aos trabalhadores em diversos níveis de atenção e assistência à saúde da população.