



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO,
ATIVIDADE FÍSICA E PLASTICIDADE FENOTÍPICA –
PPGNAFPF



JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE IMUNOGLOBULINAS ANTI SARS-CoV-2 EM
PROFISSIONAIS DE SAÚDE ANTES E APÓS VACINA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA – PPGNAFPF

JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA

AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE IMUNOGLOBULINAS ANTI SARS-COV-2 EM
PROFISSIONAIS DE SAÚDE ANTES E APÓS VACINA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Orientadora: Alice Valença Araújo

Coorientadora: Ana Lisa do Vale Gomes

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2023

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lígia F. dos Santos, CRB-4/2005

S586a Silva, José Hélio Luna da.
Avaliação dos títulos de imunoglobulinas anti sars-cov-2 em profissionais de saúde antes e após vacina/ José Hélio Luna da Silva. - Vitória de Santo Antão, 2023.
75 f.; il., fig., tab.

Orientadora: Alice Valença Araújo.
Coorientadora: Ana Lisa do Vale Gomes.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica - PPGNAFPF, 2023.
Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Anticorpos. 2. Vacinas contra COVID-19. 3. Pessoal de Saúde. I. Araújo, Alice Valença (Orientadora). II. Gomes, Ana Lisa do Vale (Coorientadora). III. Título.

574.29 CDD (23. ed.) BIBCAV/UFPE - 014/2023

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA

AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE IMUNOGLOBULINAS ANTI SARS-CoV-2 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE ANTES E APÓS VACINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Fatores Ambientais
Moduladores da Plasticidade Fenotípica

Aprovada em: 15/02/2023

Participação por Videoconferência

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Alice Valença Araújo
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Lisa do Vale Gomes
Universidade Federal de Pernambuco

BANCA EXAMINADORA:

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Idjane Santana de Oliveira
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof. Dr. Reginaldo Correia da Silva Filho
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por estar comigo em todos os momentos da minha vida, aos meus familiares, as minhas orientadoras e todos meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar comigo em todos os momentos bons e ruins da minha vida... por

me dá força para alcançar meus objetivos e ter estado comigo durante toda a trajetória do mestrado...

Aos meus familiares, pela paciência e assistência sempre que os requisitei;

As minhas orientadoras, pela paciência, dedicação e compromisso comigo em todas as etapas da estruturação deste estudo;

A todos os Docentes do Programa de Pós-graduação em Nutrição e Atividade Física da UFPE- CAV, por todos os conhecimentos partilhados ao longo do mestrado;

A Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco pela assistência financeira durante todo o percurso;

Aos meus amigos, que estiveram e estão presentes nos momentos mais difíceis da minha vida;

Enfim, a todos que se fizeram presentes durante todo percurso e que me ajudaram direto ou indiretamente, meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

A *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) é uma doença causada pelo vírus de RNA denominado SARS-CoV-19 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus*). Sabe-se que a administração de vacinas tem como uma das principais funções a indução de anticorpos neutralizantes e se tratando especificamente da COVID-19, as principais imunoglobulinas que se destacam frente a uma resposta imune ao SARS-Cov-2 são: IgM, IgG e IgA. Atualmente, a imunização da população e profissionais de saúde é considerada a única ferramenta eficaz para o controle da pandemia. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi quantificar e avaliar associações sociodemográficas dos títulos de IgG contra o SARS-CoV-2 antes e após vacinação em profissionais de saúde de um município do interior de Pernambuco. O presente estudo se deu no município da Vitória de Santo Antão-PE e contou com a participação de profissionais que estavam vinculados diretamente à Secretaria de Saúde do município e em exercício profissional. Foram realizadas coletas sorológicas entre o período de março à maio de 2021, a primeira se deu antes do recebimento da vacina e a segunda após o recebimento do imunizante (a coleta pós-vacina ocorreu entre 19 e 79 dias após administração do imunizante), para posterior análise sorológica. Os valores de referências foram classificados como negativos quando as proporções de anticorpos: negativo $<0,8$, inconclusivos $\geq 0,8$ a $<1,1$ e positivos quando a razão era $\geq 1,1$. Participaram da pesquisa 20 (vinte) indivíduos com idade entre 22 e 54 anos (média de $33,2 \pm 8,5$ anos). Após a 2ª dose da vacina Coronavac (Sinovac Life Sciences), 95% (n=19) dos participantes estavam produzindo imunoglobulinas específicas contra o SARS-CoV-2 e apenas 1 indivíduo apresentou resultado inconclusivo após receber as duas doses do imunizante. Foi encontrado aumento dos títulos de anticorpos depois da vacina, quando comparados aos títulos antes da vacina para todas as categorias profissionais. Encontrou-se diferença estatística nos níveis de IgG dos profissionais que disseram ter tido sintomas da COVID-19 (n=8), apresentaram média do valor de IgG $2,164 \pm 1,625$ antes da vacina e $4,708 \pm 2,420$ após administração do imunizante versus os que relataram não apresentar ($0,3825 \pm 1,015$ antes da vacina e $3,827 \pm 1,763$ após a vacina). Não foi encontrada diferença estatística por faixa etária e nem foi observada correlação entre os títulos de IgG e o intervalo de dias entre a segunda dose do imunizante e a coleta pós vacina. Não observou-se significância estatística nos níveis de IgG dos profissionais de saúde antes e após vacina dos que informaram apresentar comorbidades versus os que não relataram. Pode-se concluir que uma frequência alta de profissionais de saúde 95% produziu imunoglobulinas específicas contra o SARS-CoV-2 após as duas doses da vacina. Diante desses resultados, destaca-se a importância da quantificação dos títulos de imunoglobulinas para avaliar as vacinas que estão sendo comercializadas contra COVID-19. Esses achados corroboram com estudos publicados a respeito da indução da resposta imune humoral induzida pela CoronaVac.

Palavras-chave: anticorpos; COVID-19; profissionais; saúde; vacina.

ABSTRACT

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) is a disease caused by the RNA virus called SARS-CoV-19 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus). It is known that the administration of vaccines has as one of its main functions the induction of neutralizing antibodies and, specifically dealing with COVID-19, the main immunoglobulins that stand out in the face of an immune response to SARS-Cov-2 are: IgM, IgG and IgA. Currently, immunization of the population and health professionals is considered the only effective tool for controlling the pandemic. Therefore, the objective of this study was to quantify and evaluate sociodemographic associations of IgG titers against SARS-CoV-2 before and after vaccination in health professionals from a municipality in the interior of Pernambuco. The present study took place in the municipality of Vitória de Santo Antão-PE and had the participation of professionals who were directly linked to the Municipal Health Department and in professional practice. Serological collections were carried out between March and May 2021, the first took place before receiving the vaccine and the second after receiving the immunization (the post-vaccine collection occurred between 19 and 79 days after administration of the immunization), to subsequent serological analysis. Reference values were classified as negative when antibody ratios: negative <0.8 , inconclusive ≥ 0.8 to <1.1 , and positive when the ratio was ≥ 1.1 . Twenty (20) individuals aged between 22 and 54 years old (mean age 33.2 ± 8.5 years) participated in the research. After the 2nd dose of the Coronavac vaccine (Sinovac Life Sciences), 95% ($n=19$) of the participants were producing specific immunoglobulins against SARS-CoV-2 and only 1 individual had an inconclusive result after receiving both doses of the immunizer. An increase in antibody titers after the vaccine was found, when compared to the titers before the vaccine for all professional categories. A statistical difference was found in the IgG levels of professionals who said they had symptoms of COVID-19 ($n=8$), had a mean IgG value of 2.164 ± 1.625 before the vaccine and 4.708 ± 2.420 after administration of the immunizer versus those who reported not present (0.3825 ± 1.015 before the vaccine and 3.827 ± 1.763 after the vaccine). No statistical difference was found by age group, nor was a correlation observed between IgG titers and the interval of days between the second dose of the immunizer and the post-vaccine collection. No statistical significance was observed in the levels of IgG of health professionals before and after the vaccine of those who reported having comorbidities versus those who did not. It can be concluded that a high frequency of health professionals 95% produced specific immunoglobulins against SARS-CoV-2 after the two doses of the vaccine. In view of these results, the importance of quantifying immunoglobulin titers to evaluate the vaccines being marketed against COVID-19 is highlighted. These findings corroborate published studies regarding the induction of the humoral immune response induced by CoronaVac.

Key words: antibodies; COVID-19; professionals; health; vaccine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	Mecanismos da resposta imune contra o SARS-CoV-2	17
FIGURA 2 -	Cinética da resposta imune adaptativa frente a infecção do SARS-CoV-2	18
QUADRO 1 -	Etapas de desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2	25
FIGURA 3 -	Indução de uma resposta imune à uma vacina	28
FIGURA 4 -	Níveis de IgG antes e após a vacina de PS que relataram apresentar sintomas ou não para COVID-19	42
FIGURA 5 -	Correlação entre níveis de IgG e o intervalo de tempo entre a segunda dose da vacina e a coleta pós-vacina	43
FIGURA 6 -	Níveis de IgG dos PS antes e após vacina por faixa etária	43
FIGURA 7 -	Níveis de IgG dos PS com e sem comorbidades antes e após as duas doses do imunizante	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Valores de referência da quantificação de IgG por meio da técnica de ensaio de imunoabsorção (ELISA)	36
TABELA 2 -	Características dos PS, segundo dados sociodemográficos e clínicos (n=20)	39
TABELA 3 -	Quantificação dos títulos de Imunoglobulinas (IgG) de PS antes e após vacinação (n=20)	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAV	Centro Acadêmico de Vitória
COVID-19	Coronavirus Disease-19
EPI's	Equipamentos de proteção individual
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgG	Imunoglobulina G
LACEV	Laboratório Central da Vitória
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Profissional de saúde
PPRs	Receptores de reconhecimentos padrões
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-19	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
SES	Secretaria Estadual de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Definição e Imunopatogênese da COVID-19	14
2.2 Principais imunoglobulinas envolvidas na COVID-19.....	17
2.3 Período de incubação, transmissão e variantes emergentes do SARS-CoV-2.....	19
2.4 Diagnóstico clínico e laboratorial da COVID-19.....	20
2.4.1 Diagnóstico clínico	20
2.4.2 Diagnóstico laboratorial.....	22
2.5 Vacinas	23
2.6 Mecanismos Imunológicos das Vacinas	26
2.7 Eficácia das Vacinas Contra o SARS-CoV-2	29
3 HIPÓTESE	31
4 OBJETIVOS	32
4.1 Geral.....	32
4.2 Específicos	32
5 MATERIAIS E MÉTODOS	33
5.1 Desenho da pesquisa (tipo de estudo).....	33
5.1.1 Identificação da população de estudo	33
5.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	33
5.3 Recrutamento dos participantes e coleta do material.....	34
5.4 Processamento das amostras por meio da técnica ELISA	35
5.5 Análise Estatística	36
6 RESULTADOS	38
7 DISCUSSÃO	44
8 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	61
APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS	66
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	68

1 INTRODUÇÃO

A *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) é uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*) (WHO, 2020). O primeiro caso identificado dessa doença ocorreu em dezembro de 2019 na China e ela rapidamente se espalhou pelo mundo todo, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar, em março de 2020, como pandemia (OMS, 2020).

Em 08 de dezembro de 2022, a COVID-19 já havia acometido 652.008.028 pessoas no mundo, levando a 6.653.614 mortes. Ainda nesta data, no Brasil já tinham 35.563.044 casos diagnosticados e 690.739 óbitos (WORLDMETER, 2022).

Embora a maioria da população não vacinada desenvolva as formas leve ou moderada da COVID-19, aproximadamente 5-15% desenvolvem a forma grave da doença, que requer suporte de oxigênio, ou a forma crítica, com complicações como falência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla dos órgãos (LIU; XUE; ZHI, 2020). Idade (idosos), tabagismo e doenças crônicas, como hipertensão, diabetes, doença cardíaca, doença pulmonar crônica e câncer são fatores de risco para as formas grave e crítica da doença (ALQAHTANI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

Alguns estudos, como o de Lai *et al.* (2020) e o de Iverson *et al.* (2020), observaram que os profissionais de saúde estão sob maior risco de contrair e de transmitir a infecção pelo SARS-CoV-2, pela exposição diária a pacientes com diagnóstico da doença e também com maior soroprevalência se comparada com profissionais de outros locais e setores .

Em novembro de 2020 já existiam mais de 200 vacinas para a COVID-19 na etapa de ensaio pré-clínico (MULLARD, 2020; HAIDERE *et al.*, 2020), usando as plataformas já conhecidas: (vírus inativados, subunidade proteica e partículas *virus-like*), vetores virais, proteína recombinante e moleculares envolvendo ácidos nucleicos (RNA e DNA) (KRAMMER, 2020). Em dezembro de 2020, foi administrada a primeira dose do imunizante na Inglaterra e no Brasil no dia 17 de janeiro de 2021, o governo de São Paulo começou a vacinar os profissionais de saúde, indígenas e quilombolas contra COVID-19 (RASHEDI *et al.*, 2022).

A resposta imunológica induzida pelas vacinas inclui a resposta humoral (ou seja, aquela mediada por anticorpos), que desempenha suas funções na

neutralização dos antígenos. As imunoglobulinas dos subtipos M, G e A (IgM, IgG e IgA) impedem que o vírus continue a se replicar e infectar outras células e tecidos, além de gerar memória imunológica. As vacinas conferem proteção ao indivíduo e diminuem o risco de evolução para a forma grave da COVID-19. Portanto, a vacinação dos profissionais de saúde e da população em geral é considerada a única estratégia para combater a pandemia (MURIN; WILSON; WARD, 2019).

Diante do contexto de pandemia da COVID-19, o objetivo deste estudo foi quantificar e avaliar associações sociodemográficas dos títulos de IgG anti SARS-CoV-2 antes e após a vacinação em profissionais de saúde de Vitória de Santo Antão-PE. Esta pesquisa torna-se importante para a ampliação de conhecimentos no que concerne à quantificação dos títulos de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 em profissionais de saúde antes e após a vacina inferindo dados sobre a proteção imunológica nesse tipo de população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição e Imunopatogênese da COVID-19

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, O SARS-CoV-2, foi identificado pela primeira vez na cidade de Wuhan, China, e rapidamente se espalhou pelo mundo todo, causando consequências devastadoras desde adoecimento, morte de milhões de pessoas e a sobrecarga nos sistemas de saúde, bem como mudanças nas rotinas diárias das pessoas, interações sociais limitadas, tensões formadas entre as famílias em confinamento e medo de adoecer e/ou disseminação do vírus (HOU, 2020).

A COVID- 19 é uma condição clínica causada pela infecção do SARS-CoV-2, caracterizada pela alta taxa de virulência, transmissibilidade e com alguns desfechos de óbito (WHO, 2020). Esta doença pode afetar diversos sistemas e órgãos do corpo humano e o indivíduo pode evoluir com um quadro assintomático ou com uma doença respiratória leve ou, ainda, com um quadro clínico mais crítico necessitando de respiração mecânica invasiva ou não invasiva (LOGUNOV *et al.*, 2020).

Em 2020, a COVID-19 apresentava manifestações clínicas caracterizadas por sintomatologia leve como febre, tosse seca, dispneia, mialgia, perda de paladar e/ou olfato, dor de garganta e dor de cabeça ou evolução para uma forma moderada a grave incluindo confusão mental, dor torácica, hipoxemia, pneumonia e outras complicações que requerem tratamento intensivo (LOGUNOV *et al.*, 2020).

Em janeiro de 2020, a OMS declarou a infecção como uma doença desafiadora para saúde pública, e em março desse mesmo ano, como pandemia. Em 07 de abril de 2020, já haviam sido relatados 1.429.437 casos da doença em 184 países dos cinco continentes, provocando mais de 82 mil mortes em nível mundial. Em 26 de fevereiro de 2020, foi diagnosticado no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, o primeiro caso de infecção por SARS-CoV- 2 no Brasil (TEICH *et al.*, 2020).

Em 08 de Dezembro de 2022, esta doença já havia acometido 652.008.028 pessoas no mundo, levando a 6.653.614 mortes. No Brasil, conforme levantamento epidemiológico, o número de casos da doença era de 35.531.716 casos confirmados, sendo 690.677 óbitos e 34.354.889 recuperados. A região sudeste apresenta maior número de casos confirmados, sendo 14.104.053, em seguida vem a região Sul com 7.511.263 e a região nordeste com 7.069.110 milhões de casos registrados (BRASIL, 2022; WORLDOMETER, 2022).

Em Pernambuco (PE), o primeiro caso da COVID-19 foi notificado em 12 de

março de 2020. O cenário da infecção causada pelo SARS-CoV-2 tem desafiado as autoridades de saúde devido aos números alarmantes de casos confirmados e óbitos no estado. Até 08 de Dezembro de 2022, a Secretaria Estadual de Saúde já registrou 1.087.323 casos e 22.479 óbitos (SES- PE, 2022). Em Vitória de Santo Antão- PE até o período mencionado, foram confirmados 13.776 casos e 367 óbitos (SES- PE, 2022).

O SARS-CoV-2 pertence ao gênero Betacoronavirus da família *Coronaviridae* (To *et al.* 2021). Este gênero também inclui os patógenos respiratórios humanos SARS-CoV-1, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), e os coronavírus humanos (HCoV)-HKU1 e HCoV-OC43. Juntamente com os coronavírus de morcego RaTG13 e SARS-CoV-1, o SARS-CoV-2 é classificado como membro do subgênero Sarbecovirus dos coronavírus relacionados à SARS. É um vírus envelopado pleomórfico (faixa de tamanho: 60-140 nm) cravejado de picos de superfície distintos. O genoma de RNA de fita simples de sentido positivo do SARS-CoV-2 tem cerca de 29 a 30 kB de tamanho.

A glicoproteína spike (S) forma trímeros na superfície do vírion e se liga ao receptor humano da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para entrada na célula. Ela contém duas subunidades S1 e S2 com um sítio polibásico PRRA na junção, que permite a clivagem efetiva pela furina e outras proteases. A proteína S contém os principais epítomos imunogênicos, particularmente concentrados no domínio N-terminal (NTD) e no domínio de ligação ao receptor (RBD) da subunidade S1, que são alvos dos anticorpos neutralizantes (GUO *et al.*, 2020).

Quando em contato com o SARS-CoV-2, assim como para as demais infecções de origem viral, o primeiro sistema imune ativado é o inato. Esse processo é iniciado por meio de reconhecimento das assinaturas moleculares das partículas virais, conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) de células imunes inatas (CHAN; GACK, 2016).

A ligação entre os PRRs e esses PAMPs leva à ativação de cascatas de sinalização com consequente formação de marcadores inflamatórios como interferons tipos I e III (IFNs) e secreção de citocinas pró-inflamatórias, produzidas por múltiplas linhagens mieloides e células dendríticas com função antiviral. As respostas pró-inflamatórias são mediadas por vários componentes do sistema imune inato: macrófagos inatos, neutrófilos, células natural killer (NK) e células dendríticas (DCs).

Essas respostas e seu equilíbrio irão subsidiar a eliminação da infecção viral (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

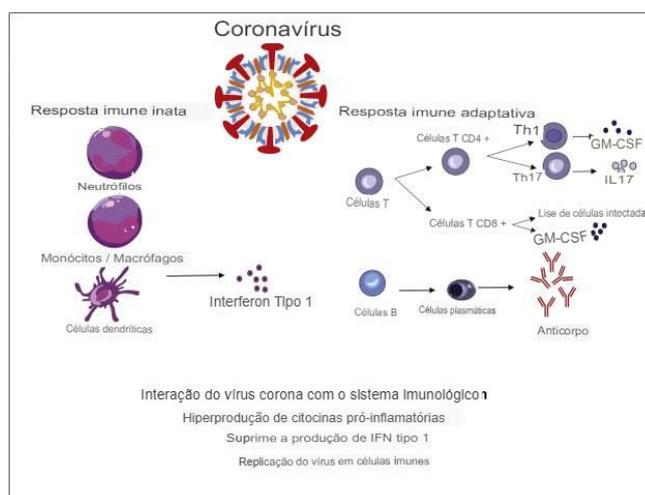
Em se tratando especificamente do SARS-CoV-2, este vírus pode também induzir respostas imunes adaptativas para recrutar células T, para destruir as células infectadas pelo vírus, e células B para produzir os anticorpos neutralizantes (SUÁREZ-GIRONZINI *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2020).

Os pacientes com infecção sintomática da COVID-19 podem cursar com linfopenia T, declínio no número de monócitos, eosinófilos, basófilos, células B, células T, células natural Killer (NK), células T auxiliares de memória e células reguladoras. Uma das possíveis justificativas é o aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias, principalmente nos indivíduos com doença crônica (SUÁREZ-GIRONZINI *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2020).

Altos níveis de citocinas na circulação sanguínea provocam disfunção endotelial e conseqüentemente desmontagem das junções intercelulares, morte das células endoteliais e ruptura da barreira do tecido sanguíneo, juntamente com maior adesão e extravasamento de leucócitos induzindo assim, um quadro de linfopenia (MENÉNDEZ *et al.*, 2019).

Nos estágios graves da doença, pode ocorrer diminuição das contagens de células T, especialmente células T CD8+, bem como aumento dos níveis de interleucina (IL)-6, IL-10, IL-2 e Interferon gama (IFN- γ) no sangue (TAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020). A **figura 1** exemplifica os principais mecanismos de interação da resposta imune contra o SARS-CoV-2.

FIGURA 1 - Mecanismos da resposta imune contra o SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Hosseini *et al.* (2020).

2.2 Principais imunoglobulinas envolvidas na COVID-19

Quando em contato com uma infecção de origem viral, o primeiro sistema imunológico envolvido é o inato, que reconhece o patógeno e ativa uma cascata imunológica para impedir que o antígeno infecte o maior número de células e tecidos possível. Em se tratando especificamente da COVID-19, este sistema pode exercer um papel crucial para conter a replicação do SARS-CoV-2 (CASTRO DOPICO *et al.*, 2022).

Posteriormente, as moléculas de MHC (complexo de histocompatibilidade principal) de classes I e II presentes na superfície das células dendríticas se ligam ao antígeno e os apresentam às células T, com o objetivo de destruir as células infectadas e orquestrar a resposta imune. Em paralelo, ocorre a ativação de anticorpos neutralizantes ou imunoglobulinas (CASTRO DOPICO *et al.*, 2022).

As imunoglobulinas são proteínas produzidas pelos linfócitos B em resposta a um patógeno ou uma vacina. É sabido que a ativação das três principais classes de Imunoglobulinas envolvidas na COVID-19 (ou seja, IgM, IgG e IgA), garante uma atividade máxima de neutralização. De forma geral, quando em contato com um processo infeccioso, as imunoglobulinas são ativadas, interrompendo a entrada do vírus na célula, bloqueando seu processo de replicação ou ainda dificultando a saída do vírus para o meio extracelular ligando-se a glicoproteínas na superfície da célula infectada, impedindo assim a brotação do vírus (MURIN; WILSON; WARD, 2019).

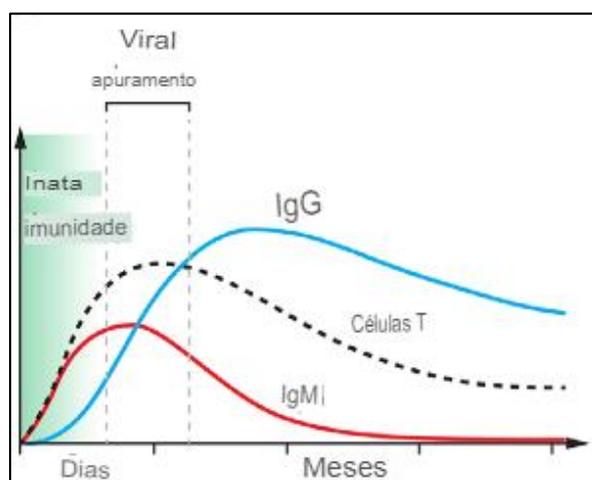
Uma das imunoglobulinas neutralizantes envolvidas na infecção contra o SARS-CoV-2 é a imunoglobulina M (IgM), produzida nos primeiros dias da infecção viral e que pode ser detectada nas amostras dos pacientes de 10 a 30 dias após a infecção por SARS-CoV-2. Essa imunoglobulina desempenha um papel fundamental durante os estágios iniciais da doença, sendo o primeiro isotipo produzido em resposta à infecção (CASTRO DOPICO *et al.*, 2022; VASHIST SK, 2020).

Com o decorrer da infecção pelo SARS-CoV-2, os níveis séricos de IgM começam a diminuir e, em contrapartida, as concentrações de IgG e IgA aumentam de forma significativa (CASTRO DOPICO *et al.*, 2022; VASHIST, 2020).

Passando os primeiros dias da infecção do SARS-CoV-2, as concentrações da Imunoglobulina G (IgG) permanecem aumentadas por vários meses. Quando em contato novamente com o antígeno as células B de memória antígeno-específicas são rapidamente ativadas, passando pela expansão clonal para conter a replicação viral, conforme ilustrado na **figura 2** (CASTRO DOPICO *et al.*, 2022; VASHIST, 2020; LIU *et al.*, 2020).

Os títulos sustentados de IgG são provavelmente produzidos por células plasmáticas de longa vida na medula óssea. Existem evidências de que os indivíduos que cursam com a forma grave da doença apresentam títulos mais altos de imunoglobulinas, inclusive de IgG, quando comparado com os que desenvolvem as formas leve ou assintomática da COVID-19 (WAJNBERG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020).

FIGURA 2 - Cinética da resposta imune adaptativa frente a infecção do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Castro Dopico *et al.* (2022).

Altos níveis de IgA são encontrados em indivíduos que desenvolvem a forma grave da infecção para proteger superfícies das mucosas, como do trato gastrointestinal e do trato respiratório superior (VALDEZ-CRUZ *et al.*, 2021; MAROT *et al.*, 2021).

Estudo realizado por Butler *et al.* (2021) demonstrou que níveis aumentados de IgA presentes em amostras de lavagem nasal apresentou correlação positiva com maior atividade neutralizante desse anticorpo.

2.3 Período de incubação, transmissão e variantes emergentes do SARS-CoV-2

O período de incubação representa o período de tempo entre a infecção do patógeno/exposição ao vírus e o início das manifestações clínicas e esse tempo é variável entre um patógeno e outro. Para o SARS-CoV-2, a média do tempo de incubação é de 5 dias, com intervalo entre 2 e 14 dias. Esse período se assemelha a outros vírus da mesma família, como é o caso do MERS-CoV, cuja média de tempo de incubação é de 5-7 dias, com intervalo também de 2 a 14 dias. Este último apresenta alta taxa de letalidade e menor capacidade de adaptação ao ambiente (VARIA *et al.*, 2003; VIRLOGEUX *et al.*, 2016 e YAN *et al.*, 2020).

O conhecimento preciso do período de incubação influencia significativamente nas medidas de controle para prevenir a transmissão de várias doenças, inclusive daquelas que apresentam altas taxas de virulência e transmissibilidade como a COVID-19, por exemplo, o período máximo de incubação pode ser usado para informar a duração da quarentena e/ou o período de monitoramento ativo de pessoas que estiveram em alto risco de exposição a infecção (FRASER *et al.*, 2004).

Destaca-se que os principais fatores envolvidos na transmissibilidade são: propriedades bioquímicas e produção de toxinas do microrganismo, capacidade de multiplicação do agente etiológico e estado imunológico do hospedeiro. Espirros frequentes e tosse seca exibidos por indivíduos contaminados pelo SARS-CoV-2 geram inúmeras gotículas que podem contaminar o ambiente, além de superfícies como metal, papelão e plástico podendo induzir infecção em hospedeiro humano (VARIA *et al.*, 2003; VIRLOGEUX *et al.*, 2016 e YAN *et al.*, 2020).

Os profissionais de saúde encontram-se vulneráveis a contrair a doença devido à exposição diária, bem como o fato de estarem na linha de frente do cuidado dos

pacientes positivos, sendo que uma boa parte desses profissionais estão trabalhando em unidades de isolamento, unidades de terapia intensiva (UTIs), unidades de emergência e/ou tendo contato com casos suspeitos e positivos da infecção (DERESSA *et al.*, 2021).

Além disso, o surgimento de variantes emergentes do SARS-CoV-2 como B.1.1.7 (Alpha, originário do Reino Unido), B.1.351 (Beta, originário da África do Sul), P.1 (Gamma, originário do Brasil) e B.1.617.2 (Delta, originário da Índia) levanta preocupações importantes, pois essas variantes podem aumentar a transmissibilidade ou causar mudanças na epidemiologia da COVID-19, prejudicando fortemente a amplitude e a durabilidade das respostas de anticorpos neutralizantes induzidas pelas vacinas comercializadas contra o SARS-CoV-2, além de aumentar a probabilidade de indução da forma grave da infecção (SHROTRI *et al.*, 2021; OMS, 2022).

Portanto, faz-se necessária a implementação de medidas preventivas adotadas pela OMS e outras esferas de saúde no controle da pandemia da COVID-19 como distanciamento social, uso de equipamentos de proteção individual (EPI's), máscaras/escudos faciais, desinfetantes para as mãos e vacinação (BEDFORD *et al.*, 2020).

2.4 Diagnóstico clínico e laboratorial da COVID-19

2.4.1 Diagnóstico clínico

A classificação da COVID-19 começa pela apresentação clínica e sintomatologia. Assim, o diagnóstico precoce e preciso de pessoas infectadas pela doença é peça-chave para conter a disseminação mundial da COVID-19 (WHO, 2020; GUAN *et al.*, 2020).

Os sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 são comuns aos das infecções virais e isso acontece devido aos mecanismos imunopatológicos provocados pelo vírus (GHAYDA *et al.*, 2020; AKAISHI *et al.*, 2022).

De forma geral, as principais apresentações clínicas da doença envolvem febre, tosse, fadiga, perda de paladar e/ou olfato, dor de garganta, cefaléia, mialgia e dispneia. Outros sintomas atípicos podem ocorrer, porém com uma frequência menor que incluem calafrios, distúrbios gastrointestinais e alterações neurológicas (GHAYDA

et al., 2020).

Destaca-se que esses sintomas podem variar de acordo com as variantes prevalentes. Um estudo realizado por Akaishi *et al.* (2022) comparou a prevalência dos principais sintomas relacionados a COVID-19 entre pacientes em diferentes períodos de tempo com variantes distintas predominantes de SARS-CoV-2 na localidade. Essa pesquisa foi realizada em um grande centro de triagem contra o SARS-CoV-2 na cidade de Sendai, Miyagi, Japão, entre janeiro e maio de 2022, contou com a participação de 2.507 integrantes que foram submetidos ao teste de RT-PCR com *swab* nasofaríngeo após contato com pacientes com COVID-19.

O respectivo estudo evidenciou que o número de pacientes adultos com COVID-19 diminuiu significativamente na onda B.1.1.529 (Omicron). Ressalta-se que durante a circulação dessa variante boa parte da população encontrava-se vacinada (AKAISHI *et al.*, 2022). A prevalência de temperatura corporal $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ foi maior nas ondas B.1.617.2 (Delta) e B.1.1.529 (Omicron) do que na onda B.1.1.7 (Alpha). A prevalência de tosse, dispneia e fadiga não mudou significativamente com a variante Omicron em comparação com as variantes Alfa e Delta. Por outro lado, a prevalência de disosmia e disgeusia diminuiu significativamente com a variante Omicron em comparação às variantes Alpha e Delta. (AKAISHI *et al.*, 2022).

Menni *et al.* (2022), coletaram dados de participantes que relataram resultados de testes e sintomas no aplicativo ZOE COVID (anteriormente conhecido como aplicativo de estudo de sintomas de COVID). Os participantes elegíveis tinham entre 16 e 99 anos, residiam no Reino Unido, com índice de massa corporal entre 15 e 55 kg/m^2 , haviam recebido pelo menos duas doses de qualquer vacina SARS-CoV-2, eram sintomáticos e registravam um PCR sintomático positivo ou resultado de fluxo lateral para SARS-CoV-2 durante o período do estudo.

Entre 1º de junho de 2021 e 17 de janeiro de 2022, identificaram 63.002 participantes, que foram pareados 1:1 para idade, sexo e dose de vacinação, em dois períodos (1º de junho a 27 de novembro de 2021, quando a variante delta era prevalente em $> 70\%$; $n=4990$ e 20 de dezembro de 2021 a 17 de janeiro de 2022, omicron prevalente em $>70\%$; $n=4990$). A perda do olfato foi menos comum em participantes infectados durante a prevalência da variante ômicron do que durante a prevalência de delta (16,7% vs 52,7%). A dor de garganta foi mais comum durante a prevalência da variante omícron do que durante a prevalência de delta (70,5% vs 60,8%) (MENNI *et al.*, 2022).

A COVID longa, conhecida também como “sequelas pós-agudas da COVID-19”, é uma condição multissistêmica caracterizada por uma variedade de sinais e sintomas após a fase aguda da doença. Estima-se que aproximadamente 65 milhões de indivíduos convivem mundialmente com a COVID longa, sendo que o número é provavelmente muito maior devido a muitos casos não documentados (AL-ALY; BOWE; XIE, 2022).

Esta condição está associada com todas as idades e a gravidade da doença em fase aguda, apresentando maior número de casos diagnosticados entre a faixa etária de idade (36-50 anos), sendo que a maioria dos casos ocorre em indivíduos não hospitalizados com doença aguda leve, sem contar que essa população também representa a maioria dos casos diagnosticados da COVID-19 (BALLERING *et al.*, 2022; AL-ALY; BOWE; XIE, 2022).

2.4.2 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de infecções virais pode ser realizado através da pesquisa direta pelos antígenos (proteína ou ácido nucleico) e/ou pesquisa indireta que envolve a identificação de elementos da resposta imune específica, como anticorpos e células T (AMANAT *et al.*, 2021; VASHIST, 2020).

Os ensaios baseados em imunodiagnóstico auxiliam na detecção de anticorpos desenvolvidos frente a uma resposta de infecção viral (IgG e IgM) e/ou antígeno viral através do ensaio imunoenzimático (ELISA). A literatura evidencia que os anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 como IgM podem ser detectados nos estágios iniciais da COVID-19, enquanto IgG nos estágios posteriores dessa infecção. Uma das principais vantagens dessa técnica é o fornecimento de informações sobre infecções ativas e anteriores e pode ser ampliada para analisar milhares de amostras em laboratórios com configurações de recursos limitados (RAY *et al.*, 2021).

Os testes de ensaios imunoenzimáticos (ELISA) são amplamente utilizados e utilizam um antígeno SARS-CoV-2 imobilizado (Ag) para capturar seu anticorpo específico (Ab). A ligação Ag-Ab é geralmente detectada por um Ab secundário que foi marcado com uma enzima para catalisar uma reação de mudança de cor. Esses testes auxiliam na detecção do SARS-CoV-2, pois são capazes de detectar imunoglobulinas envolvidas nessa infecção como IgM e IgG (AMANAT *et al.*, 2021;

VASHIST, 2020).

Os testes de amplificação de ácido nucleico são amplamente utilizados por apresentar alta sensibilidade, porém para detectar infecções virais precoces, porque a viremia geralmente é observada nos primeiros dias da infecção (RAY *et al.*, 2021).

Esses testes podem identificar partículas de DNA e/ou RNA por diferentes técnicas: PCR, real time PCR (RT-PCR), repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas (CRISPR), amplificação *in situ*. A técnica de RT-PCR tem como alvo o RNA do SARS-CoV-2, onde os epítomos são pedaços do antígeno, e nesse caso, normalmente são glicoproteínas. Em reações moleculares os alvos são DNA ou RNA. (E). Essa técnica apresenta alta especificidade e sensibilidade para o RNA do SARS-CoV-2 na detecção qualitativa de SARS-CoV-2 em amostras de swab nasofaríngeo, lavagem nasal ou aspirado dos indivíduos com sintomas da infecção. Pode ser realizado no local de atendimento por profissionais devidamente treinados e o resultado pode ser emitido em alguns minutos após sua realização (VASHIST, 2020).

Passando o período inicial da doença, em torno do 14^o dia, o RNA viral torna-se quase indetectável e com isso pode surgir resultado falso-negativos. Assim, os ensaios sorológicos que visam detectar anticorpos contra o vírus em pacientes infectados tornam-se uma das técnicas mais importantes para auxiliar na vigilância de doenças (RAY *et al.*, 2021).

2.5 Vacinas

O termo vacina foi descrito pela primeira vez no século XVIII por Edward Jenner, essa nomenclatura é derivada de *Vacca*, uma palavra latina para vaca. Tudo começa quando Jenner inoculou um menino de oito anos com lesões de varíola bovina das patas de vacas leiteiras em 1796. Essa inoculação induziu resposta imunológica à varíola e foi um dos alicerces que contribuiu com o desenvolvimento de novas vacinas para prevenir inúmeras doenças (FEIJÓ; SÁFADI, 2006).

O cientista Louis Pasteur foi fundamental no desenvolvimento de uma vacina viva atenuada contra a raiva em humanos, que fez muito sucesso na história da ciência de vacinas. Por volta, do século 20, foi desenvolvida a primeira geração de vacinas utilizando como um de seus principais componentes as toxinas atenuadas (toxóides). A partir de então, a ciência das vacinas disparou, com produção de vacinas

para difteria e tétano. Posteriormente, foi desenvolvida uma vacina contra a poliomielite, sendo considerado um marco histórico para a era de ouro das vacinas. Nesse mesmo período, foram fabricadas várias vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela, que graças aos programas de imunização a maior parte dessas doenças foram erradicadas mundialmente (ARTENSTEIN; POLAND, 2012).

No entanto, sua eficácia depende de vários fatores, como taxa de cobertura vacinal, forma de transmissão da infecção, capacidade infecciosa da doença, transmissibilidade, além de outros (ARNOLD *et al.*, 2021).

É sabido que a efetividade da cobertura vacinal de uma determinada população depende de alguns fatores: da organização do próprio sistema de saúde; do programa de imunização e das características individuais e coletivas dos usuários dos serviços de saúde (perfil patológico da população, demográfico, social, cultural, político, dentre outros) (MORAES *et al.*, 2003; MORAES; RIBEIRO, 2008; CARNEIRO *et al.*, 2012).

Isso assegura que muitos indivíduos que estavam impossibilitados de receber alguma dose do imunizante ou aqueles que não conseguem desenvolver resposta imunológica após a vacinação tenham menos risco de contrair determinada infecção (POLLARD; BIJKER, 2021).

O desenvolvimento de estratégias de intervenções pelas autoridades de saúde são ferramentas de extrema importância para garantia da otimização da cobertura vacinal, dentre elas destacam-se: elaboração de publicações esclarecendo e desmitificando as *fake news* mais prevalentes; monitoramento contínuo das mídias sociais para encontrar rapidamente novos argumentos antivacinas, além de criação de campanhas de informação tanto para profissionais de saúde quanto para os usuários dos serviços de saúde (WAWRZUTA *et al.*, 2021).

Os principais desafios encontrados para a preparação de vacinas envolvem principalmente o monitoramento da segurança e eficácia, além da garantia de uma resposta de proteção precoce para a população (MASCELLINO *et al.*, 2021).

Para que um imunizante seja desenvolvido de forma segura e eficaz são necessárias várias fases pré-clínicas e clínicas, como apresentado na **Quadro 1**. Por se tratar de uma emergência global, para o desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2, houve adaptações nas etapas, embora seja importante destacar que essas adaptações não pularam etapas nem prejudicaram o rigor na avaliação da eficácia e segurança das mesmas (KRAMMER, 2020; MASCELLINO *et al.*, 2021).

Quadro 1- Etapas de desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2

Ensaio pré-clínico	Fase I	Fase II	Fase III
<p>-Vacinação para animais (laboratório);</p> <p>-Monitoramento dos efeitos colaterais;</p> <p>-Eficácia (forma grave da doença e dos sintomas).</p>	<p>-Vacinação entre indivíduos saudáveis (n < 100);</p> <p>-Avaliação dos efeitos adversos;</p> <p>-Dosagem (limite superior com mais risco de efeitos colaterais e diminuição da resposta de anticorpos).</p>	<p>-Vacinação em humanos (n moderado 100- 1.000);</p> <p>-Associação com as características demográficas (raça, idade, sexo, gênero, economia);</p> <p>-Avaliação dos efeitos adversos;</p> <p>-Dosagem basicamente eficaz.</p>	<p>-Vacinação em humanos (n moderado 1.000- 10.000);</p> <p>-Associação com outras características (nacionalidade, doenças subjacentes, comorbidades, etc);</p> <p>-Eficácia: prevenção da doença (monitoramento dos sintomas) ou prevenção da doença (RT-PCR positivo para confirmação de diagnóstico).</p>

Fonte: Adaptado de Mascellino *et al.* (2021).

Existem diversas plataformas para o desenvolvimento das vacinas, dentre as quais, destacam-se: **(I)** Vacinas desenvolvidas a partir de mRNA de ácido nucléico (por exemplo: BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, Mainz, Alemanha) e mRNA-1273 (Moderna, Cambridge, MA, EUA); **(II)** vetores virais (como por exemplo: Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, EUA), AZD122 (AstraZeneca, Cambridge, Reino Unido); **(III)** vírus inativados (como por exemplo: BBIBP-CorV (Sinopharm, Pequim, China) e CoronaVac (Sinovac, Pequim, China); **(IV)** Vacinas de subunidade protéica, como por exemplo: NVX-CoV2373 (Novavax, EUA) e ZF2001 (Longcom, China); e **(V)** as que são compostas por partículas semelhantes a vírus (VLP) (FOGACCI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021; YUAN *et al.*, 2021).

2.6 Mecanismos Imunológicos das Vacinas

Já é bem elucidado pela ciência que a administração de vacinas confere proteção principalmente por meio da indução de anticorpos neutralizantes. Destaca-se que a resposta imune adaptativa é mediada por células B responsáveis pela produção de imunoglobulinas, como IgG (imunidade humoral) e por células T (imunidade celular) (PLOTKIN, 2008).

De acordo com Esser *et al.* (2003), um dos principais objetivos induzidos pela administração de uma determinada vacina é a formação de anticorpos neutralizantes, entre eles a IgG, induzida por exemplo pelas vacinas que utilizam plataformas de vírus inativados. Porém, uma parte dos imunizantes comercializados também induzem a formação de células T, estas são de extrema importância no combate às infecções de origens virais. Por outro lado, são células de pouca circulação periférica e apresentam-se com mais frequência nos linfonodos, por isso difíceis de serem dosadas.

Outra característica bem marcante das vacinas é a indução da “memória imunológica”, pois nessa condição ela atua com a finalidade de proteger o organismo contra um possível encontro com o patógeno, sendo essa memória suficiente para que o indivíduo possa responder de forma mais específica, com melhor eficácia e rapidez a um determinado antígeno (PALLAR; BIJKER, 2021).

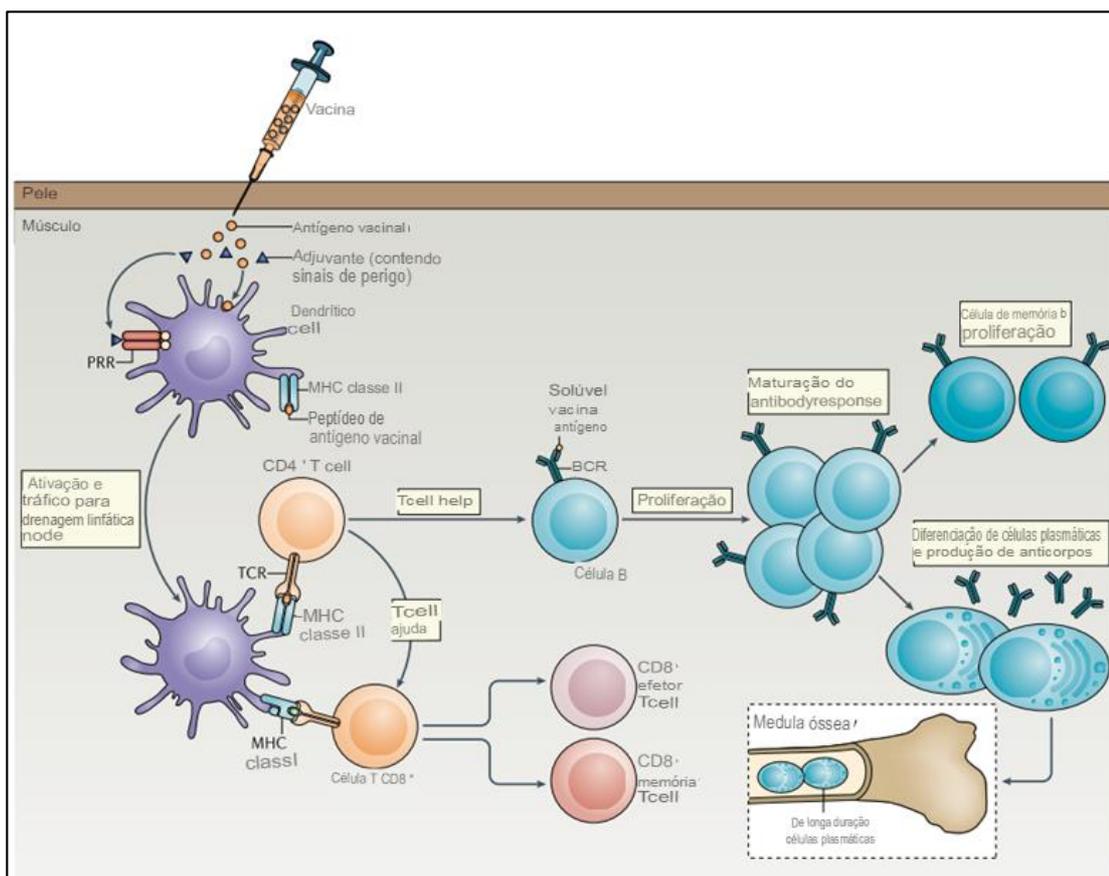
Conforme apresentado na **figura 3**, após administração de um imunizante desenvolvido a partir de um vírus inativado, o antígeno protéico é captado pelas células apresentadoras de antígenos (células dendríticas), estas são ativadas através

dos receptores de reconhecimento de padrões (PPRs) e transportadas para os linfonodos de drenagem. Em seguida, ocorre a apresentação dos peptídeos do antígeno presente na vacina por meio do complexo de histocompatibilidade principal-MHC ou moléculas de MHC classe I e II, essas moléculas se ligam ao antígeno e os apresentam às células T através dos receptores de células T (TCR) (KHUROO *et al.*, 2020).

Logo após, é ativada a cascata imunológica que resulta na maturação da resposta de anticorpos para aumentar a especificidade do anticorpo e induzir diferentes isotipos de anticorpos (PALLARD; BIJKER, 2021).

Nas duas semanas seguintes, ocorre um aumento dos níveis séricos dos anticorpos neutralizantes, devido a um estímulo da produção de células plasmáticas de curta duração. As células plasmáticas de longa vida são armazenadas na medula óssea e continuam produzindo anticorpos por décadas. Destaca-se que as células B representam memória imunológica, fornecendo proteção caso o sistema imune tenha novamente contato com o antígeno específico. Enquanto, as células T são responsáveis pela eliminação de infecções, como aquelas que são oriundas de vírus (CLEM, 2011).

FIGURA 3 - Indução de uma resposta imune à uma vacina



Fonte: Adaptado de Pallard e Bijker (2021, p. 88).

É importante salientar que os compostos químicos presentes nas vacinas vêm sendo bastante estudados e amplamente utilizados na fabricação de imunizantes. Eles atuam potencializando a resposta imunológica, permitindo um reconhecimento mais preciso do antígeno e posteriormente ativando as respostas imunes inatas e adaptativas (PERRICONE *et al.*, 2013).

Uma vez que as vacinas são medicamentos administrados a indivíduos saudáveis como qualquer outro fármaco podem causar efeitos adversos após sua administração. De forma geral, os eventos adversos são transitórios, agudos e poucos frequentes, porém pode ocorrer, em alguns casos bem restritos, reações de hipersensibilidades e indução de autoimunidade que pode ser grave e fatal. As vacinas têm sido consideradas uma das principais estratégias que auxiliam na prevenção de várias doenças há mais de 200 anos (GUIMARÃES *et al.*, 2015).

2.7 Eficácia das Vacinas Contra o SARS-CoV-2

A corrida por vacinas contra o SARS-COV-2 teve início com o surgimento da pandemia da COVID-19. Em dezembro de 2020, foi administrada a primeira dose do imunizante na esperança de controlar as consequências devastadoras provocadas pelo vírus na saúde pública e economia mundial (RASHEDI *et al.*, 2022).

Um estudo tipo coorte nacional prospectiva, realizado por Jara *et al.*, 2021 incluindo participantes com 16 anos ou mais teve como objetivo avaliar a eficácia da vacina inativada (CoronaVac) contra o SARS-CoV-2 em relação à prevenção da COVID-19 e hospitalização relacionada, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbito. Este estudo incluiu aproximadamente 10,2 milhões de pessoas entre 2 de fevereiro a 1 de maio de 2021 que eram afiliados ao sistema público nacional de saúde do Chile. Os pesquisadores concluíram que a vacina induziu ativação da resposta imune humoral, prevenindo efetivamente a infecção, incluindo a forma grave e óbito, o que corrobora com os estudos que demonstram a segurança e eficácia das vacinas comercializadas contra o SARS-CoV-2 (JARA *et al.*, 2021).

Um outro estudo, do tipo multinacional controlada por placebo, com um total de 43.548 indivíduos de 16 anos de idade ou mais, em uma proporção de 1:1 para receber duas doses, com 21 dias de intervalo, de placebo ou da vacina candidata contra o SARS-CoV-2 (mRNA) BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) (30 µg, vacina de RNA modificada por nucleosídeos formulada por nanopartículas lipídicas, concluiu que um regime de duas doses dessa vacina induziu resposta imune, conferindo 95% de proteção contra a COVID-19 em pessoas com 16 anos de idade ou mais (POLACK *et al.*, 2020).

Uma pesquisa do tipo ensaio clínico randomizado controlado de fase 1/2, simples-cego, realizada em cinco locais de ensaio no Reino Unido, estudou 1.077 indivíduos com idade entre 18 e 55 anos, sem histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente. Utilizou-se uma vacina vetorizada de adenovírus de chimpanzé ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) expressando a proteína spike SARS-CoV-2 em comparação com uma vacina meningocócica conjugada (MenACWY) como controle. Em síntese, ChAdOx1 nCoV-19 mostrou um perfil de segurança aceitável e o reforço homólogo aumentou as respostas de anticorpos neutralizantes (FOLEGATTI *et al.*, 2020).

Outro estudo de fase 3 duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com

10.029 voluntários entre 18 e 59 anos de idade sem histórico de COVID-19 e com resultados negativos de PCR e de teste de anticorpos para SARS-CoV-2, foi realizada em 24 centros na Turquia. O público-alvo consistiu em profissionais de saúde e/ou indivíduos que desenvolviam atividades em outras áreas do conhecimento. A vacina do estudo foi CoronaVac com 3 µg do vírus SARS-CoV-2 inativado adsorvido ao hidróxido de alumínio em uma suspensão aquosa de 0,5 mL. Os participantes receberam a vacina ou placebo (consistindo em todos os componentes da vacina, exceto vírus inativado) por via intramuscular nos dias 0 e 14. A pesquisa foi realizada entre 14 de setembro de 2020 e 05 de janeiro de 2021. Esse estudo concluiu que essa vacina apresentou alta eficácia contra a forma sintomática da COVID-19 confirmado por RT-PCR, acompanhado de um bom perfil de segurança e tolerabilidade (TANRIOVER et al, 2021).

Diante desse contexto, esse estudo quantificou e avaliou associações sociodemográficas dos títulos de IgG anti SARS-CoV-2 antes e após a vacinação em profissionais de saúde de Vitória de Santo Antão- PE, possibilitando o monitoramento da indução de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 em profissionais de saúde antes e após a vacina.

3 HIPÓTESE

Profissionais de saúde vacinados contra a COVID-19 no município de Vitória de Santo Antão- PE apresentam aumento nos níveis da imunoglobulina G após duas doses do imunizante.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Quantificar e avaliar associações sociodemográficas dos títulos de IgG anti SARS-CoV-2 antes e após a vacinação em profissionais de saúde de Vitória de Santo Antão- PE.

4.2 Específicos

- 1) Estimar o percentual dos profissionais de saúde vacinados que produziu imunoglobulinas contra o SARS-CoV-2;
- 2) Avaliar a associação da produção de anticorpos com fatores sociodemográficos e/ou de exposição.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho da pesquisa (tipo de estudo)

Trata-se de um estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal.

5.1.1 Identificação da população de estudo

Esse estudo foi realizado no município de Vitória de Santo Antão-PE, cidade sede de uma das dezenove microrregiões do estado de Pernambuco e na qual se situa o Centro Acadêmico da Vitória, um dos *campi* do interior da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). O município possui 140.389 habitantes (IBGE, 2022) e um cenário demográfico, socioeconômico e epidemiológico complexo, marcado por fortes desigualdades e precárias condições de vida e de saúde, sendo o 29º no ranking do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do estado.

Participaram do estudo os profissionais de saúde (PS) do município. Destaca-se que todos os participantes recrutados no estudo estavam vinculados diretamente à Secretaria de Saúde do município e em exercício profissional. O presente estudo contou com a adesão de 20 (vinte) participantes. Alguns profissionais tinham participado de um estudo anterior da mesma equipe (“DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IgA E IgG) EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAV-UFPE, parecer 4.244.984).

A Secretaria de Saúde de Vitória de Santo Antão contava na época da coleta com um universo de aproximadamente 853 profissionais. Essa amostragem representa 2,34% desse universo. Destaca-se que o fator principal da limitação do n amostral foi a baixa adesão.

5.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão: 1) Ser maior de 18 anos de idade; 2) ser profissional de saúde vinculado à Secretaria de Saúde do Município da Vitória de Santo Antão-PE.

Critério de exclusão: 1) profissionais que apresentassem alguma condição de saúde e/ou mobilidade que impedissem o comparecimento no momento da coleta.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE, com o seguinte parecer: 4.655.508.

5.3 Recrutamento dos participantes e coleta do material

Todos os participantes receberam duas doses da vacina inativada CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Pequim, China). Esta é fabricada a partir de um novo coronavírus (cepa CN02) cultivado em culturas de células renais (Vero cell) do macaco verde africano e contém o SARS-CoV-2 inativado (BAYRAM *et al.*, 2021).

A amostra do estudo é do tipo não probabilística (por conveniência). A primeira coleta de sangue dos PS ocorreu na ocasião em que os mesmos se dirigiram à Secretaria de Saúde do município para receber a primeira dose do imunizante. Imediatamente antes de receber a primeira dose, a equipe do projeto abordava os participantes e explicava de forma clara o objetivo, os riscos e os benefícios do estudo. Caso concordasse em participar do estudo, o participante assinava o TCLE e era redirecionado para um local reservado para preenchimento do formulário impresso e posteriormente coleta do material biológico. A coleta de sangue foi realizada pelos profissionais do Laboratório Central da Vitória- LACEV.

O segundo recrutamento (pós-vacina) deu-se por meio de ligação telefônica, contato por aplicativo de mensagem ou correio eletrônico (e-mail). Os participantes que participaram da primeira coleta imediatamente antes da vacinação (pré-vacina) foram convidados a fazer uma nova coleta após a segunda dose da vacina (pós-vacina). Essa coleta pós-vacina ocorreu no Centro Acadêmico de Vitória por profissionais capacitados do LACEV.

As coletas das amostras ocorreram entre o período de 16/03/2021 e 04/05/2021, sendo a primeira (pré-vacina) imediatamente antes do recebimento da primeira dose da vacina e a segunda coleta (pós-vacina), após o recebimento da segunda dose da vacina (este tempo variou entre 19 e 79 dias).

Foram coletados 10 ml de sangue periférico em tubos secos. O sangue total foi processado no LACEV e o soro congelado e encaminhado ao CAV em recipiente com gelo. No CAV, estas amostras foram armazenadas a -20°C para posterior análise sorológica (LINS *et al.*, 2022).

A coleta do material seguiu as normas de biossegurança para coleta de

amostra de sangue em vigência no Laboratório Central da Vitória (LACEV).

A coleta das informações dos profissionais ocorreu na ocasião da primeira coleta, de forma oral, seguindo as perguntas do formulário ou por meio de formulário impresso, em ambiente isolado, para evitar constrangimento. Os entrevistadores obedeceram às normas vigentes de biossegurança e mantiveram o distanciamento social.

Foram coletadas informações sobre dados pessoais (nome, CPF, data de nascimento, gênero, se estava gestante, etnia, profissão, local de trabalho, endereço, telefone, e email) e aspectos clínico-epidemiológicos: portador de comorbidade, peso, altura (que foram utilizadas para o cálculo do IMC e, portanto, para classificação de obesidade), tipo sanguíneo; diagnóstico prévio de COVID-19 e data, se havia apresentado sintomas de COVID-19 anteriormente, data dos sintomas, quais sintomas, conforme consta no **APÊNDICE B**.

Os resultados dos exames foram encaminhados de forma individual para cada participante sob responsabilidade dos membros que compõem a pesquisa e houve o esclarecimento de eventuais dúvidas que surgiram sobre a interpretação dos resultados por parte dos participantes do estudo. Nos casos em que o paciente não possuía email, foi perguntado se ele aceitaria recebê-lo por meio de aplicativos de mensagem e essa foi a forma utilizada para envio do resultado.

5.4 Processamento das amostras por meio da técnica ELISA

As pesquisas de anticorpos foram realizadas no laboratório de Biologia Molecular do CAV, com nível NB2 de biossegurança, o que está de acordo com as recomendações da OMS e da ANVISA para análises dessas amostras. Foi utilizado teste imunoenzimático semiquantitativo pelo ensaio de imunoabsorção (ELISA) da empresa Euroimmun (EI 2606-9601 G, Euroimmun, Lübeck, Alemanha) seguindo as orientações do fabricante.

O ensaio imunoenzimático (ELISA) é um método de detecção de proteínas em amostras líquidas que requer anticorpos específicos para o ligante a ser detectado. Essa técnica tem como alvo um anticorpo que possui alta especificidade para capturar um determinado antígeno (ENGVALL; PERLMANN, 1972).

Todas as amostras foram avaliadas em duplicata. Na primeira etapa da reação, as amostras diluídas dos participantes são incubadas nos poços da placa. No caso de

amostras positivas, anticorpos IgG específicos se ligam aos antígenos da placa. Para detectar os anticorpos ligados, uma segunda incubação foi realizada usando uma IgG anti humana marcada com enzima (conjugado enzimático) catalisando uma reação de cor (EUROIMUN, 2020).

Esse kit tem como alvo as proteínas recombinantes spike, subunidade S1, e tem sido testado em diferentes grupos de pesquisas, com variadas coortes e populações e demonstrou excelente especificidade (100%) para IgG, em amostras coletadas após 4 dias de sintomas (BEAVIS *et al.*, 2020).

Para cada amostra, é calculada uma razão por meio da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Extinção do controle ou amostra do paciente}}{\text{Extinção do calibrador}} = \text{Proporção}$$

Na **tabela 1** estão descritos os valores de referências do fabricante.

TABELA 1 - Valores de referência da quantificação de IgG por meio da técnica de ensaio de imunoabsorção (ELISA)

IMUNOGLOBULINA G (IgG)		
Negativo	Inconclusivo	Positivo
Razão <0,8	Razão ≥ 0,8 a <1,1	Razão ≥1,1

Fonte: O autor (2023).

5.5 Análise Estatística

Utilizou-se para avaliar os dados o programa estatístico Software GraphPad Prism versão 8.0.1(Trial version). Os dados qualitativos são mostrados como número número (n) e porcentagem (%), enquanto os quantitativos foram apresentados média e desvio padrão. Para análise dos dados paramétricos, as médias foram comparadas pelo teste t de Student. Nas análises que compararam os níveis de IgG antes e depois da vacina, foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas. Para a análise comparativa dos níveis de IgG por faixa etária, foi utilizado o teste t de Student para amostras não pareadas. Para as análises dos dados não-paramétricos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney e das variáveis dependentes o de Correlação de Pearson. Em

todos os casos, o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6 RESULTADOS

O estudo foi realizado com 20 profissionais de saúde (PS) com idade entre 22 e 54 anos ($33,2 \pm 8,5$ anos).

Na **tabela 2** estão apresentadas as características dos PS avaliados, segundo dados sociodemográficos e clínicos. Pode-se observar que a maior parte da amostra foi composta por indivíduos do sexo feminino 95% (n=19) e enfermeiros 70% (n=14). A etnia mais relatada foi a parda 65% (n=13).

A maioria dos PS (60%, n=12) relatou não apresentar nenhuma comorbidade. Nenhum participante relatou ter mais de uma comorbidade. Quando relatada alguma comorbidade, a obesidade foi a mais observada, 25% (n=05), seguida de asma 10% (n=2) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (n=1).

Em se tratando da presença de sintomas relacionados à COVID-19 antes da vacinação, a cefaleia foi o mais relatado 40% (n=8), seguido de dor de garganta 35% (n=07) e fadiga 30% (n=06).

Com relação aos testes de diagnósticos para infecção pelo SARS-CoV-2, 30% (n=06) afirmaram ter realizado o exame de RT-PCR antes da vacina, no qual 20% (n=4) relataram testar positivo para a doença antes da coleta e 10% (n=2) disseram apresentar diagnóstico negativo para infecção. Destes participantes, apenas 1 (5%) afirmou ter necessitado de atendimento médico ambulatorial, sem necessidade de internação, ventilação mecânica, intubação ou UTI. Destaca-se que não houve separação das amostras dos pacientes que informaram diagnóstico de RT-PCR positivo dos que não relataram diagnóstico.

Dos 8 profissionais que relataram sintomas da COVID-19, apenas 3 informaram RT-PCR positivo para a doença. Destes 8, apenas 1 trabalhador apresentou resultado inconclusivo de IgG antes da vacina, e 1 obteve resultado negativo para essa imunoglobulina.

Dos PS avaliados, 70% (n=14) eram Enfermeiras, 20% técnicas de enfermagem (n=4) e 10% (n=2) técnico (os) e técnica (as) de laboratório. Afirmaram ter tido sintomas para doença 7 Enfermeiras (50% das Enfermeiras); 1 técnico (a) de laboratório (50% dos técnicos de laboratório) e nenhuma técnica de enfermagem.

TABELA 2 - Características dos PS, segundo dados sociodemográficos e clínicos (n=20)

Variáveis	Níveis	Total n (%)
Sexo	Feminino	19 (95%)
	Masculino	01 (5%)
Idade		33,2±8,5
Etnia	Parda	13 (65%)
	Branca	06 (30%)
	Preta	01 (5%)
Profissão	Enfermagem	14 (70%)
	Técnica (o) de enfermagem	04 (20%)
	Técnico em laboratório de análises clínicas	02 (10%)
Quantidade de Comorbidades	Nenhuma	12 (60%)
	01	08 (40%)
Comorbidades	Obesidade	05 (25%)
	Asma	02 (10%)
	HAS	01 (5%)
	Diabetes Mellitus	0 (0%)
Quantidade de sintomas	Nenhum	12 (60%)
	01	0 (0%)
	02	0 (0%)
	03	01 (5%)
	04	0 (0%)
	05 ou mais	07 (35%)
Sintomas	Cefaleia	08 (40%)
	Dor de garganta	07 (35%)
	Fadiga	06 (30%)
	Coriza	05 (25%)
	Perda de Olfato	05 (25%)
	Perda de paladar	04 (20%)
	Mialgia	04 (20%)
	Calafrios	04 (20%)
	Febre	04 (20%)
	Tosse	03 (15%)
	Diarreia	02 (10%)
	Cólica	02 (10%)
	Dispneia	01 (5%)

n= número amostral; HAS- Hipertensão arterial sistêmica; % (percentual); RT-PCR: reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase. A variável idade foi apresentada como média ± desvio padrão.

Realizou teste molecular (RT-PCR)?	Sim	06 (28,5%)
	Não	14 (71,5%)
	Positivo	04 (20%)
	Negativo	02 (10%)
Precisou de atendimento médico?	Sim	01 (4,7%)
	Não	19 (95,3%)

Fonte: O autor (2023).

A **tabela 3** mostra a quantificação dos títulos de anticorpos dos profissionais de saúde imediatamente antes e após a vacinação. Antes da vacina, 60% (n=12) dos participantes apresentou resultado negativo para IgG; 35% (n=07) dos indivíduos apresentou resultado positivo e um PS apresentou resultado inconclusivo.

TABELA 3 - Quantificação dos títulos de Imunoglobulinas (IgG) de PS antes e após vacinação (n=20)

PS	ANTES DA VACINA		APÓS VACINA	
	Resultado	Dias pós-vacina	Semanas pós-vacina	Resultado
1	Positivo	68	10	Positivo
2	Negativo	23	3	Positivo
3	Negativo	61	9	Positivo
4	Positivo	62	9	Positivo
5	Negativo	21	3	Positivo
6	Negativo	28	4	Positivo
7	Negativo	19	3	Positivo
8	Negativo	67	10	Positivo
9	Negativo	27	4	Positivo
10	Positivo	67	10	Positivo
11	Negativo	19	3	Positivo
12	Positivo	21	3	Positivo
13	Positivo	21	3	Positivo
14	Negativo	19	3	Positivo
15	Positivo	20	3	Positivo

16	Inconclusivo	67	10	Positivo
17	Positivo	79	11	Inconclusivo
18	Negativo	74	11	Positivo
19	Negativo	22	3	Positivo
20	Negativo	20	3	Positivo

PS: profissionais de saúde; IgG: Imunoglobulina G; UA: Unidade arbitrária; Razão <0,8: Negativo; Razão ≥ 0,8 a <1,1: Inconclusivo; Razão ≥1,1: Positivo.

Fonte: O autor (2023).

Dos 7 participantes que tiveram resultado positivo na primeira coleta, 6 relataram ter apresentado sintomas para COVID-19 antes da vacina e 3 afirmaram ter seus diagnósticos confirmados por exame molecular (RT-PCR). Um participante que teve resultado positivo de IgG antes da vacina relatou não ter tido sintomas anteriormente e, afirmou ter 1 (um) exame molecular (RT-PCR) negativo.

Dos participantes que tiveram resultado negativo para IgG na primeira coleta, 2 relataram ter tido sintomas, porém sem confirmação diagnóstica por exame molecular (RT-PCR).

O participante que teve resultado inconclusivo para IgG antes da vacina relatou ter sentido sintomas antes da vacinação, mas não teve seu diagnóstico confirmado pelo exame molecular (RT-PCR).

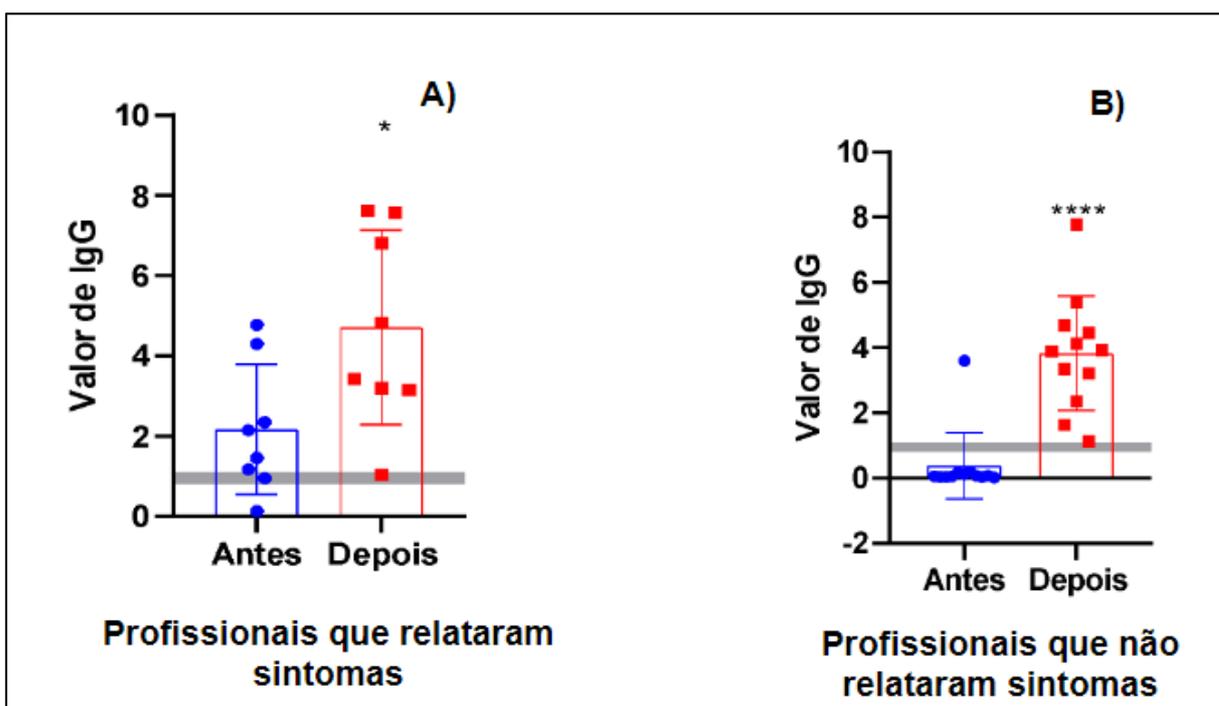
Após as duas doses da vacina, verifica-se que 95% (n=19) dos participantes estavam produzindo imunoglobulinas específicas contra o SARS-CoV-2 e apenas 1 indivíduo apresentou resultado inconclusivo após receber as duas doses do imunizante. Este indivíduo relatou ter tido sintomas, afirmou ter resultado do exame molecular positivo e tinha tido resultado positivo para IgG na coleta antes da vacina. A segunda coleta dos participantes foi realizada 79 dias (11 semanas) após a segunda dose do imunizante.

Realizou-se uma análise comparativa entre os níveis de IgG dos PS sintomáticos ou não sintomáticos para infecção do SARS-CoV-2 antes e após a vacina, como apresentado na **figura 4**. Observou-se que o valor de IgG é significativamente maior após a vacina, quando comparado antes da vacina, tanto para os profissionais que relataram ter apresentado sintomas da doença, quanto para os que informaram não ter apresentado sintomas.

Os profissionais que disseram ter tido sintomas da COVID-19 (n=8), apresentaram média do valor de IgG $2,164 \pm 1,625$ antes da vacina e $4,708 \pm 2,420$

após administração do imunizante. Os PS que informaram não ter apresentado sintomas da COVID-19 apresentaram valor de IgG $0,3825 \pm 1,015$ antes da vacina e $3,827 \pm 1,763$ após a vacina.

FIGURA 4 - Níveis de IgG antes e após a vacina de PS que relataram apresentar sintomas ou não para COVID-19



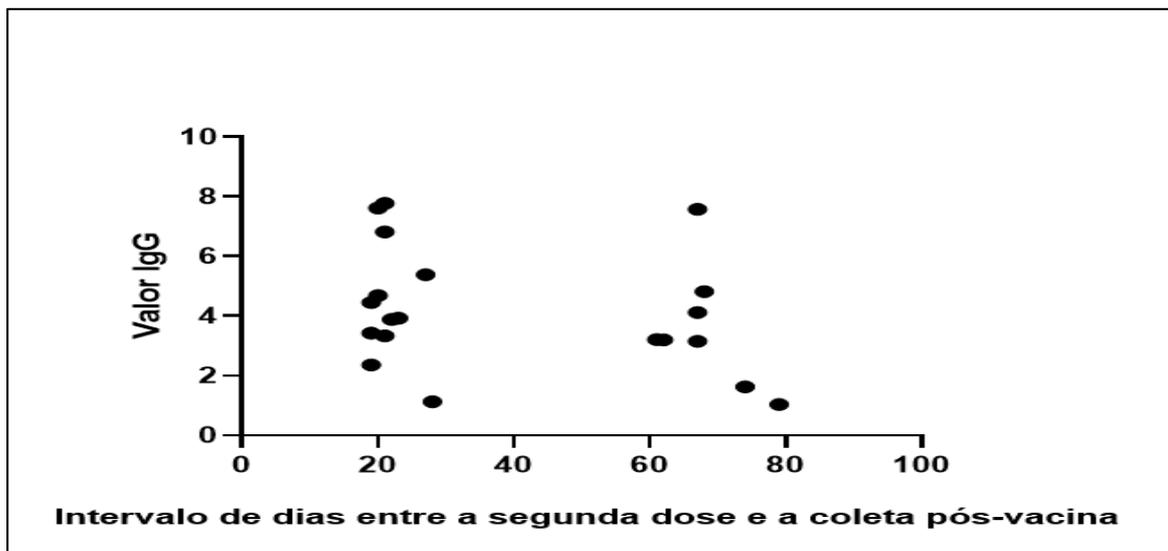
As barras representam a média \pm desvio padrão. Valores de IgG na faixa cinza do gráfico representam valores entre 0,8 e 1,1 unidades arbitrárias (UA) e significam resultado inconclusivo, valores acima da faixa são maiores que 1,1 UA significam resultado positivo e valores abaixo da faixa $< 0,8$ UA indicam resultado negativo. * $p=0,0463$; **** $p<0,0001$, significam diferença estatística em relação a antes da vacina para PS que informaram apresentar sintomas (A) e profissionais que disseram não apresentar sintomas (B), respectivamente. Teste t de Student para amostras pareadas.

Fonte: O autor (2023).

A **figura 5** correlaciona os níveis de IgG e o intervalo de dias entre a segunda dose do imunizante e a coleta pós-vacina (a coleta pós-vacina ocorreu entre 19 e 79 dias após administração do imunizante). Não foi observada correlação entre os títulos de IgG e o intervalo de dias entre a segunda dose do imunizante e a coleta pós-vacina por meio do Coeficiente de correlação de Pearson ($p>0,05$).

FIGURA 5 - Correlação entre níveis de IgG e o intervalo de tempo entre a segunda

dose da vacina e a coleta pós-vacina

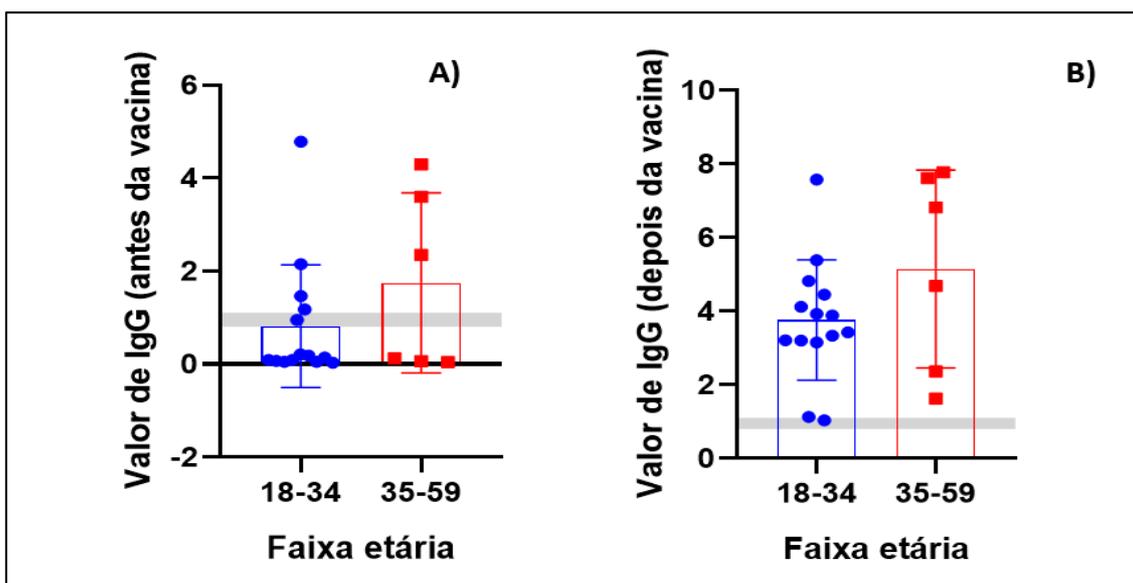


IgG: Imunoglobulina G. Os pontos apresentados na figura representam as amostras. O eixo corresponde ao tempo entre a segunda dose da vacina e a coleta (dias). A correlação dos níveis de IgG com o intervalo de dias entre a segunda dose e a coleta pós-vacina foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson (Valor de $r=-0,3136$); $p>0,05$ (0,1782). *A coleta pós-vacina ocorreu entre 19 e 79 dias após administração do imunizante.

Fonte: O autor (2023).

A **figura 6** avalia os níveis de IgG dos participantes por faixa etária pelo teste t de Student para amostras não pareadas, não foi encontrada diferença significativa.

FIGURA 6 - Níveis de IgG dos PS antes e após vacina por faixa etária

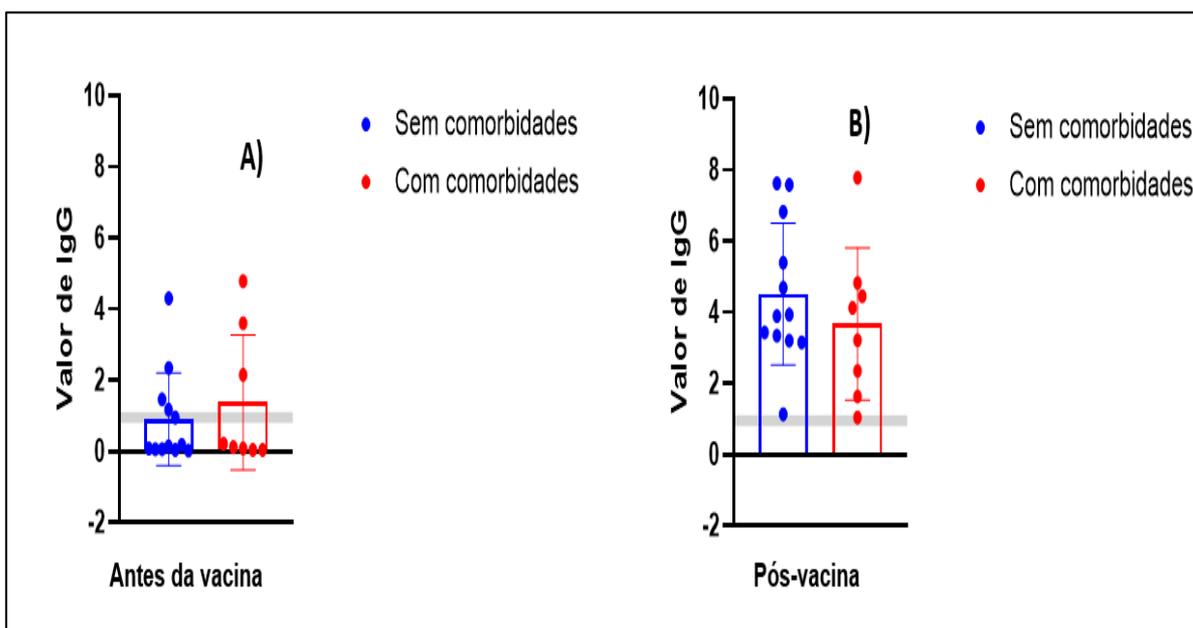


As barras representam a média \pm desvio padrão. Valores de IgG na faixa cinza do gráfico representam valores entre 0,8 e 1,1 unidades arbitrárias (UA) e significam resultado inconclusivo, valores acima da faixa são maiores que 1,1 UA e significam resultado positivo e valores abaixo da faixa $< 0,8$ UA indicam resultado negativo. A figura mostra a quantificação dos títulos de IgG de PS por faixa etária antes (A)

e após vacina **(B)** As barras representam a média \pm desvio padrão.
 Fonte: O autor (2023).

Os títulos de IgG não foram diferentes entre os profissionais que disseram apresentar comorbidades e os que disseram não apresentar comorbidades, seja antes ou após a vacina (Figura 7).

FIGURA 7 - Níveis de IgG dos PS com e sem comorbidades antes e após as duas doses do imunizante



As barras representam a média \pm desvio padrão. Valores de IgG na faixa cinza do gráfico representam valores entre 0,8 e 1,1 unidades arbitrárias (UA) e significam resultado inconclusivo, valores acima da faixa são maiores que 1,1 UA e significam resultado positivo e valores abaixo da faixa $<$ 0,8 UA indicam resultado negativo. A figura **A** mostra os níveis de IgG dos PS com e sem comorbidades antes da vacina; a figura **B** mostra os níveis de IgG dos PS com e sem comorbidades após as duas doses do imunizante.

Fonte: O autor (2023).

7 DISCUSSÃO

A detecção e quantificação de anticorpos anti-spike IgG contra o SARS-CoV-2 são essenciais para a estimativa da resposta humoral induzida na população e profissionais de saúde vacinados. Considera-se que a indução de anticorpos neutralizantes atuam como um dos principais indicadores-chave que conferem proteção imunológica (BARTSCH *et al.*, 2021). Sendo assim, o objetivo desse estudo foi quantificar e avaliar associações sociodemográficas dos títulos de IgG anti SARS-CoV-2 antes e após a vacinação em profissionais de saúde de Vitória de Santo Antão-PE.

Os resultados desse estudo mostraram que, antes da vacina, a taxa de positividade de anticorpos foi de apenas 35%. Após as duas doses consecutivas de CoronaVac, 95% dos participantes apresentavam anticorpos neutralizantes (IgG) contra o SARS-CoV-2.

Esses resultados são compatíveis com um estudo realizado em um hospital universitário na Turquia, que recrutou 1.072 profissionais de saúde com idade entre 18-59 anos que receberam duas doses da mesma vacina utilizada no presente estudo, a CoronaVac (Sinovac, Pequim, China). Amostras de sangue foram obtidas após 28 dias da primeira e 21 dias após a segunda dose. Evidenciou-se que as amostras de soro obtidas dos profissionais de saúde após a primeira e segunda dose de vacinação com a CoronaVac apresentaram 77,8% e 99,6% de soropositividade, respectivamente (BAYRAM *et al.*, 2021). Verifica-se que CoronaVac induz formação de anticorpos neutralizantes após duas doses consecutivas.

Os resultados do presente estudo apresentaram também que o valor de IgG é significativamente maior após as duas doses da vacina tanto para os PS que informaram apresentar sintomas antes de receber o imunizante como para os que relataram não apresentar. Porém, os que informaram apresentar sintomas antes da vacina apresentaram média de IgG superior aos que disseram não ter tido sintomas antes de receber o imunizante. Infere-se que o status de anticorpos desses participantes pode refletir a imunidade adquirida na comunidade através de contato prévio com o vírus e conseqüentemente indução de memória imunológica resultante da exposição involuntária na prática profissional diária.

Uma coorte prospectiva realizada por Mohn *et al.* (2022) com número de participantes próximo do nosso e com a mesma técnica de diagnóstico utilizada, recrutou pacientes hospitalizados (n=14) e comunitários (n=38) com infecção por

SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Em um período de tempo semelhante ao do nosso estudo (após 2 meses da infecção), os pacientes hospitalizados apresentaram títulos de anticorpos significativamente mais elevados do que antes da vacina. Os níveis de anticorpos diminuíram seis meses após a infecção, mas permaneceram acima do ponto de corte.

Nossos achados mostraram que não houve correlação entre os títulos de IgG e o intervalo de dias entre a segunda dose do imunizante e a coleta pós-vacina. Evidenciou-se que 79 dias após a segunda dose do imunizante, o status de anticorpos neutralizantes não sofreu alteração. Isso indica que novos estudos devem continuar avaliando tempo da durabilidade dos títulos de anticorpos induzidos pelas vacinas contra o SARS-CoV-2. Esse monitoramento subsidiará de forma mais precisa o momento exato da dose de reforço.

Diante do surgimento de novas variantes, particularmente da ómicron (B.1.1.529, África do Sul), alguns fatores como: resposta de neutralização dos imunizantes que diminui com o tempo, da preocupação relacionada à proteção limitada oferecida aos idosos e pessoas imunocomprometidas tem levantado vários questionamentos a respeito da manutenção a longo prazo da indução de anticorpos provocados pelas vacinas contra COVID-19 (JANTARABENJAKUL *et al.*, 2022; HUMAN; DUKE, 2021).

Um estudo realizado por Zeng *et al.* (2022) com a mesma vacina utilizada em nosso estudo (CoronaVac), baseado em dois ensaios clínicos de fase 2 unicêntricos, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo. Um foi realizado pelo Centro Provincial de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de Jiangsu em 3 de maio de 2020, entre adultos saudáveis com faixa etária semelhante a do nosso estudo (18 a 59 anos), e o outro foi iniciado em Renqiu, província de Hebei, China, pelo Hebei Provincial CDC, em 12 de junho de 2020, entre adultos saudáveis com 60 anos ou mais.

Esse estudo demonstrou que uma terceira dose de CoronaVac em adultos administrada 8 meses após uma segunda dose recuperou efetivamente os títulos de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2, que diminuíram substancialmente 6 meses após duas doses de CoronaVac, resultando em um aumento notável na concentração de anticorpos e indicando que um esquema de duas doses gera boa memória imunológica e uma terceira dose primária administrada 2 meses após a segunda dose induziu títulos de anticorpos ligeiramente mais altos do que as duas

doses primárias (ZENG *et al.*, 2022).

Apesar do nosso estudo não ter realizado o monitoramento de IgG 6 meses após a segunda dose nem avaliado a eficácia de uma dose reforço com esquema heterólogo, Costa Clemens *et al.* (2022) em seu estudo de fase 4, randomizado, cego para participantes, realizado no Brasil com indivíduos com 18 anos de idade ou mais, avaliou a imunogenicidade de uma terceira dose de reforço heteróloga da vacina ChAdOx1 nCoV-19 com vetor adenoviral recombinante (AZD1222, AstraZeneca, em combinação com Fiocruz), vacina de mRNA (BNT162b2, Pfizer/BioNTech) ou vacina vetorizada adenoviral recombinante (Ad26.COVS-S, Janssen), em comparação com um terceiro reforço homólogo com a vacina inativada- CoronaVac contra COVID-19.

Os pesquisadores evidenciaram que as concentrações de anticorpos reduziram 6 meses após a imunização anterior com duas doses de CoronaVac. No entanto, todas as quatro vacinas administradas com uma terceira dose induziram um aumento significativo na ligação e neutralização de anticorpos, o que poderia melhorar a proteção contra a infecção. O reforço heterólogo resultou em respostas imunes mais robustas do que o reforço homólogo e pode aumentar a proteção (COSTA CLEMENS *et al.*, 2022). Esses achados indicam que os níveis de anticorpos tendem a cair ao longo do tempo e a administração de dose reforço com outras plataformas de vacinas mostraram boa eficácia na manutenção dos títulos de anticorpos.

Investigou-se também os níveis de IgG dos PS antes e após vacina por faixa etária e nossos achados mostraram que não houve correlação estatística entre a estratificação da idade e a indução da resposta humoral, o que foi demonstrado também por Zhang *et al.* (2022), em condições semelhantes de pesquisa (características populacionais e tipo de vacina), em seu estudo do tipo coorte observacional prospectivo realizado com um total de 1.156 profissionais de saúde que completaram 2 imunizações com uma vacina inativada (CoronaVac) do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim (Pequim, China) contra o SARS-Cov-2. Esses indivíduos foram alocados em quatro grupos com base na idade: ≤30 anos, 30–40 anos, 40–50 anos e >50 anos. Nenhuma significância foi encontrada na taxa positiva de diferentes faixas etárias. A idade não influenciou os níveis de IgG em amostras de indivíduos positivos.

Apesar desse estudo não ter avaliado a indução de IgG no grupo idoso com ou sem comorbidades, Bayram *et al.* (2021) demonstraram que após 2 imunizações com CoronaVac, a taxa positiva de anticorpos de domínio S-RBD contra o SARS-CoV-2 foi

alta não só para indivíduos adultos (18-59 anos), mas também para o público com idade ≥ 60 anos (95,7%). Eles concluíram que duas doses de vacinação com a CoronaVac induziram resposta imune humoral em pessoas com idade igual ou superior a 60 anos. Confirmando que a vacina inativada também apresenta boa eficácia para outras faixas etárias, como os idosos.

Não foi encontrada diferença significativa na taxa de positividade entre os grupos que informaram apresentar comorbidades ou não antes da vacina ou após as duas doses do imunizante. Os indivíduos idosos e com comorbidades, especialmente as mais críticas (Diabetes, hipertensão e obesidade) tendem a apresentar menores níveis de anticorpos quando comparado com aqueles que não apresentam. Uma das principais justificativas se dá pelo aumento de citocinas pro-inflamatórias resultantes dos mecanismos fisiopatológicos dessas doenças e à senescência imunológica decorrente do envelhecimento (GRUPPER *et al.*, 2021; BAYRAM *et al.*, 2021).

De acordo com o estudo de Geisen *et al.* (2021) pacientes com doenças inflamatórias crônicas exibiram níveis significativamente mais baixos de imunoglobulinas específicas contra a proteína spike SARS-CoV-2 após duas doses do imunizante. Bayram *et al.* (2021) também demonstraram que os títulos médios de anticorpos foram significativamente menores em profissionais de saúde que tinham doenças crônicas do que aqueles que não tinham. Sugere-se que estudos com indivíduos de diferentes sexos e faixas etárias (como os idosos), além de considerar outras características sócio-demográficas encontrem significância estatística.

É importante destacar que além das vacinas induzirem resposta imune humoral, elas ativam a resposta imune adaptativa celular elevando os níveis de células T, sendo esta mais um dos meios para avaliar a eficácia de vacinas comercializadas. Essas células tem como principal função reconhecer células infectadas por vírus (células T CD8) ou células que internalizaram antígenos virais produzidos após a infecção (células T CD4). Em contrapartida, na prática, a quantificação de células T específicas do vírus é tecnicamente mais complexa do que a análise sorológica (GUTMANN *et al.*, 2021). Ressalta-se que as amostras do biorrepositório são provenientes do soro, o que impediria a quantificação dessas células, além de não constituir objetivo do nosso estudo.

Esses achados estão em consonância com a literatura na qual as vacinas apresentam como umas das principais características aumentar de forma significativa a resposta imune contra infecções virais e reduzir a transmissão, consequentemente

diminuir a replicação e tentativa de adaptação que acontece com as variações genéticas do vírus, além de reduzir as chances do indivíduo cursar com a forma grave da doença, hospitalização e/ou óbito (ZHANG; SHEN; CHANG, 2022).

A detecção e quantificação de anticorpos anti-spike IgG contra o SARS-CoV-2 são essenciais para a estimativa da resposta imune humoral induzida pelos imunizantes que estão sendo comercializados mundialmente, inclusive CoronaVac. Além de auxiliar em respostas que ainda não estão bem elucidadas pela ciência, como por exemplo, até quando estamos produzindo IgG contra COVID-19 e qual momento exato para ser administrada a dose reforço (aumentar os títulos de anticorpos e evitar que o indivíduo curse com a forma grave da doença ou óbito).

Este estudo apresentou algumas limitações, como: amostra por conveniência e pequeno número de participantes, devido à baixa adesão. Justicando-se pelo momento de plena pandemia, onde as pessoas estavam se sentindo inseguras e lidando com muitas incertezas de várias perguntas que ainda exigiam respostas pela ciência.

Além disso, não foi possível controlar o tempo das coletas sorológicas (de forma que a coleta de todos os participantes fosse com o mesmo intervalo de dias entre a segunda dose da vacina e a coleta). Ainda, não foi realizado o monitoramento a longo prazo, com seis meses ou mais. Supõe-se que futuramente haja recursos disponíveis, possivelmente esses indivíduos serão reavaliados.

8 CONCLUSÕES

Conclui-se que a frequência é alta de profissionais de saúde que produziu imunoglobulinas específicas contra o SARS-CoV-2 após as duas doses de uma vacina desenvolvida a partir de vírus inativado.

Os profissionais que relataram apresentar sintomas da infecção antes da vacina tiveram os títulos de anticorpos superiores em comparação aos que informaram não apresentar sintomas antes da administração do imunizante. Não houve diferença nos níveis de anticorpos quando se comparou faixas etárias ou presença ou não de comorbidades.

A determinação quantitativa de anticorpos contra o SARS-CoV-2 pode contribuir para o monitoramento da eficácia das vacinas que estão sendo comercializadas, tempo em que deve ser administrada a dose de reforço, além de auxiliar nas políticas públicas de combate à pandemia da COVID-19.

Como perspectivas, propõe-se a realização de estudos adicionais para avaliar a presença de anticorpos de domínio S-RBD na população vacinada através do monitoramento contínuo e por tempo superior ao do nosso estudo.

REFERÊNCIAS

- AKAISHI, T. *et al.* COVID-19-Related Symptoms during the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant Surge in Japan. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, Tokyo, p. 103-110, 2022.
- AL-ALAY, Z; BOWE, B; XIE; Y Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 Infection. **Nature Medicine**, Londres, v. 28, p. 1461-1467, 2022.
- ALQAHTANI , J. S; OYELADE, T; ALDHAHIR, A. M, *et al.* Prevalence, Severity and Mortality Associated with COPD and Smoking in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, São Francisco, v. 15, n. 5, p. 1-13, 2020.
- AMANAT, F. *et al.* A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. **Nat Medicine**, Londres, v. 26, n. 7, p. 1033-1036, 2021.
- ARNOLD, J. N. *et al.* Vaccination coverage rates of military personnel worldwide: a systematic review of the literature. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, Berlin, New York , v. 94, n. 1, p. 1–8, 2021.
- ARTENSTEIN, A. W.; POLAND, G. A. Vaccine history: The past as prelude to the future. **Vaccine**, Guildford, v. 30, n. 36, p. 5299–5301, 2012.
- ATUALIZAÇÕES do Coronavírus. In: WORLDOMETERS. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <https://www.worldometers.info/about/>. Acesso em: 08 dez. 2022.
- BARTSCH, Y. C. *et al.* Discrete SARS-CoV-2 antibody titers track with functional humoral stability. **Nature Communications**, London, v. 12, n. 1, p. 01-08 2021.
- BALLERING, A, V. *et al.* Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. **Lancet**, Londres, v. 400, p. 452-46, 2022.
- BAYRAM, A. *et al.* Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 93, n. 9, p. 5560–5567, 2021.
- BEAVIS, K. G. *et al.* Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. **Ann Oncol**, New York, v. 129, p. 19–21, 2020.
- BEDFORD, J. *et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic. **Lancet**, Londres, v. 395, n. 10229, p. 1015–1018, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático de gestão em saúde no trabalho para COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/20/Guia-Pr--tico-de-Gest--o-em-Sa--de-no-Trabalho-para-COVID-19-20-07-20.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saude. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil**. Brasília: Ministério da Saude, 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 08 dez. 2022.

BUTLER, S. E. *et al.* Distinct Features and Functions of Systemic and Mucosal Humoral Immunity Among SARS-CoV-2 Convalescent Individuals. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 11, p. 1–14, 2021.

CARNEIRO, S. M. M. V. *et al.* Cobertura vacinal real do esquema básico para o primeiro ano de vida numa Unidade de Saúde da Família. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, Florianópolis v. 7, n. 23, p. 100–107, 2012.

CASTRO DOPICO, X. *et al.* Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 291, n. 1, p. 32–50, 2022.

CHAN, Y. K.; GACK, M. U. Viral evasion of intracellular DNA and RNA sensing. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 14, n. 6, p. 360–373, 2016.

CHENCHULA, S. *et al.* Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 94, n. 7, p. 2969–2976, 2022.

CHIA, W. N. *et al.* Serological differentiation between COVID-19 and SARS infections. **Emerging Microbes and Infections**, New York, v. 9, n. 1, p. 1497–1505, 2020.

CLEM, A. S. Fundamentals of vaccine immunology. **Journal of Global Infectious Diseases**, Mumbai, v. 3, n. 1, p. 73–78, 2011.

COSTANTINI, V. P. *et al.* Development and Validation of an Enzyme Immunoassay for Detection and Quantification of SARS-CoV-2 Salivary IgA and IgG. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 208, n. 6, p. 1500–1508, 2022.

COSTA CLEMENS, S. A. *et al.* Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. **The Lancet**, Londres, v. 399, n. 10324, p. 521–529, 2022.

DERESSA, W. *et al.* Risk perceptions and preventive practices of COVID-19 among healthcare professionals in public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 16, n. 6, p. 1–17, 2021.

DINCER, B.; INANGIL, D. The effect of Emotional Freedom Techniques on nurses' stress, anxiety, and burnout levels during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. **Explore**, New York, v. 17, n. 2, p. 109–114, 2021.

DZINAMARIRA, T. *et al.* Risk factors for COVID-19 among healthcare workers. A protocol for a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 16, n. 5, p. 1–16, 2021.

ENGVALL, E; PERLMANN, P. Quantificação de anticorpos específicos por anti-
imunoglobulina marcada com enzima em tubos revestidos com antígeno. **J.
Immunol.**, Baltimore, v.109, p. 129-135, 1972.

ESSER, M. T. *et al.* Memory T cells and vaccines. **Vaccine**, Guildford, v. 21, n. 5–6,
p. 419–430, 2003.

EUROIMUN. Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) Instruction for use, information leaflet.
EI_2606G_A_US_C02.docx Versão: 2020-05-04. Disponível em:
<https://www.fda.gov/media/137609/download>. Acesso em: 12/Jul/2022.

FEIJÓ, R. B.; SÁFADI, M. A. P. Immunizations: Three centuries of success and
ongoing challenges. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre - RS, v. 82, supl. 1, p. 3–5,
2006.

FOGACCI, F. *et al.* Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and
Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Drugs**, New York, v. 79, n. 7, p. 751–
766, 2019.

FOLEGATTI, P.M, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19
vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind,
randomised controlled trial. **Lancet**, Londres, v. 396, p. 19–21, 2020.

FRASER, C. *et al.* Factors that make an infectious disease outbreak controllable.
**Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of
America**, Washington, v. 101, n. 16, p. 6146–6151, 2004.

GEOFFROY, P. A. *et al.* Psychological Support System for Hospital Workers During
the Covid-19 Outbreak: Rapid Design and Implementation of the Covid-Psy Hotline.
Frontiers in Psychiatry, Switzerland, v. 11, n. May, p. 1–8, 2020.

GEISEN, U. M. *et al.* Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA
vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive
therapy in a monocentric cohort. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v.
80, n. 10, p. 1306–1311, 2021.

GRUPPER, A. *et al.* Humoral response to the pfizer bnt162b2 vaccine in patients
undergoing maintenance hemodialysis. **Clinical Journal of the American Society
of Nephrology**, Washington, v. 16, n. 7, p. 1037–1042, 2021.

GUO, Y.R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus
disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical
Research**, London, v. 41, n. 22, p. 2124–2125, 2020.

GHAYDA, R. A. *et al.* Correlations of clinical and laboratory characteristics of covid-
19: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of
Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n. 14, p. 1–15, 2020.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New**

England Journal of Medicine, Boston, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

GUIMARÃES, L. E. *et al.* Vaccines, adjuvants and autoimmunity. **Pharmacological Research**, Amsterdam, v. 100, p. 190–209, 2015.

GUTMANN, C. *et al.* SARS-CoV-2 RNAemia and proteomic trajectories inform prognostication in COVID-19 patients admitted to intensive care. **Nature Communications**, Londres, v. 12, n. 1, p. 1-17, 2021.

HAIDERE, M.F; RATAN, Z.A; NOWROZ, S *et al.* COVID-19 Vaccine: Critical Questions with Complicated Answers. **Biomolecules & Therapeutics**, Seoul, v. 29, n. 1, p. 1-10, 2021.

HATHERILL, M.; WHITE, R. G.; HAWN, T. R. Clinical Development of New TB Vaccines: Recent Advances and Next Steps. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 10, p. 1–12, 2020.

HOSSEINI, A *et al.* Innate and adaptive immune responses against coronavirus. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, New York, v. 132, p. 01-07, 2020.

HUMAN, N.; DUKE, B. D. China's covid vaccines have been crucial: now immunity is waning. **Nature**, Londres, v. 598, p. 398-399, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02796-w>. Acesso em: 03 jan. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **População estimada dos municípios de Pernambuco**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe/vitoria-de-santo-antao.html>. Acesso em: 16 jun. 2022.

IVERSEN, K. *et al.* Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark:an observational cohort study. **Lancet Infect Dis**, Londres, v. 20, p. 1401-1408, 2020.

JANTARABENJAKUL, W. *et al.* Short-term immune response after inactivated SARS-CoV-2 (CoronaVac®, Sinovac) and ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®, Oxford-AstraZeneca) vaccinations in health care workers. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 40, n. 3, p. 269–277, 2022.

JARA, A. *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 385, n. 10, p. 875–884, 2021.

JEFFERSON, L. *et al.* GP wellbeing during the COVID-19 pandemic: a systematic review. **British Journal of General Practice**, London, v. 72, n. 718, p. e325-e333, 2022.

KHUROO, M. S. *et al.* COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, Gurgaon, v. 10, n. 6, p. 610–621, 2020.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, Londres, v. 586, p. 516-527, 2020.

LAI, C.C. *et al.* Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 101, p. 314–322, 2020.

LINS, I. D. *et al.* SerumCovid database: Description and preliminary analysis of serological COVID-19 diagnosis in healthcare workers. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 17, n. 3, p. 1–14, 2022.

LIU, X. *et al.* Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. **Emerging Microbes and Infections**, New York, v. 9, n. 1, p. 1269–1274, 2020.

LIU, Z; XUE, X. B; ZHI, Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. **Chinese Journal of Epidemiology**, Beijing, v. 41, n. 2, p. 113-122, 2020.

LOGUNOV, D. Y. *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. **The Lancet**, Londres, v. 396, n. 10255, p. 887-897, 2020.

MAO, Q. *et al.* The cross-neutralizing activity of enterovirus 71 subgenotype C4 vaccines in healthy chinese infants and children. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 8, n. 11, p. 16–20, 2013.

MAROT, S. *et al.* Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. **Nature Communications**, Londres, v. 12, n. 1, p. 1–7, 2021.

MASCELLINO, M. T. *et al.* Overview of the main anti-sars-cov-2 vaccines: Mechanism of action, efficacy and safety. **Infection and Drug Resistance**, Auckland, v. 14, p. 3459–3476, 2021.

MEHRAEEN, E.; SEYEDALINAGHI, S. A.; KARIMI, A. Can children of the Sputnik V vaccine recipients become symptomatic? **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, Austin, v. 17, n. 10, p. 3500–3501, 2021.

MEHRAEEN, E. *et al.* COVID-19 in Pediatrics: A Systematic Review of Current Knowledge and Practice. **Bentham Science**, Saif Zone, v. 22, n. 5, p. 47-57, 2022.

MENÉNDEZ, R. *et al.* Simultaneous depression of immunological synapse and endothelial injury is associated with organ dysfunction in community-acquired pneumonia. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 8, n. 9, p. 1–10, 2019.

MENNI, C. *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. **Lancet**, London, v. 399, n. 10335, p. 1618–1624, 2022.

MICHELON, C. M. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. **Revista Brasileira**

de Análises Clínicas, Florianópolis, v. 53, n. 2, p. 109–116, 2021.

MO, Y. *et al.* Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic. **Journal of Nursing Management**, Oxford, v. 28, n. 5, p. 1002–1009, 2020.

MOHN, K. G. I. *et al.* Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 17, n. 2, p. 1–16, 2022.

MORAES, J. C.; RIBEIRO, M. C. S. A. Desigualdades sociais e cobertura vacinal: uso de inquéritos domiciliares. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, supl. 1, p. 113–124, 2008.

MORAES, J. C. *et al.* Qual é a cobertura vacinal real? **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, São Paulo- SP, v. 12, n. 3, p. 147-153, 2003.

MULLARD, A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. **Lancet**, Londres, v. 395, p. 1751-1752, 2020.

MURIN, C. D.; WILSON, I. A.; WARD, A. B. Antibody responses to viral infections: a structural perspective across three different enveloped viruses. **Nature Microbiology**, Londres, v. 4, n. 5, p. 734–747, 2019.

NIU, S. *et al.* Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 89, p. 01-05, 2020.

NOUR, R. A Systematic Review of Methods to Improve Attitudes Towards Childhood Vaccinations. **Cureus**, Palo Alto, v. 11, n. 7, p1-12, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN- AMERICANA DA SAÚDE. **Diretrizes provisórias de Biossegurança Laboratorial para o Manuseio e Transporte de Amostras Associadas ao Novo Coronavírus 2019 (COVID-19)**. [Genebra]: OPAS, 8 de Janeiro de 2020.

ORTIZ-SÁNCHEZ, E. *et al.* Analysis of the anti-vaccine movement in social networks: A systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n. 15, p. 1–11, 2020.

PERNAMBUCO. Governo do Estado. Secretaria Estadual de Saúde. **Boletim Epidemiológico COVID-19**. Recife: SES, 2022. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/boletim-epidemiologico-covid-19>. Acesso em: 08 dez. 2022.

PERRICONE, C. *et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 47, p. 1–16, 2013.

PLOTKIN, S. A. Correlates of vaccine-induced immunity. **Clinical Infectious**

Diseases, Chicago, v. 47, n. 3, p. 401–409, 2008.

POLACK, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 2020.

POLLARD, A. J.; BIJKER, E. M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 21, n. 2, p. 83–100, 2021.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 38, n. 1, p. 1–9, 2020.

RASHEDI, R. *et al.* COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 94, n. 4, p. 1294–1299, 2022.

RAY, P. *et al.* Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlin, v. 105, p. 441–455, 2021.

RAHMANI, K. *et al.* The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 10, p. 1-25, 2022.

RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, P. *et al.* Psychological effects of home confinement and social distancing derived from covid-19 in the general population—a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 18, n. 12, p. 01-18, 2021.

SADARANGANI, M.; MARCHANT, A.; KOLLMANN, T. R. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. **Nature Reviews Immunology**, Londres, v. 21, n. 8, p. 475–484, 2021.

SALARI, N. *et al.* The prevalence of sleep disturbances among physicians and nurses facing the COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Globalization and Health**, London, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2020.

SHROTRI, M. *et al.* Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. **The Lancet**, Londres, v. 398, n. 10298, p. 385–387, 2021.

SUÁREZ-GIRONZINI, V. *et al.* Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. **Journal of Infection**, London, v. 80, p. 23–e24, 2020.

TAN, L. *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, London, v. 5, n. 1, p. 16–18, 2020.

TANRIOVER, M. D. *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-

controlled, phase 3 trial in Turkey. **Lancet**, Londres, v. 398, p. 213–22, 2021.

TEICH, V. D. *et al.* Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein**, São Paulo, v. 16, n. 4, p. 1–6, 2020.

TO, K. K. W. *et al.* Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. **Emerging Microbes and Infections**, New York, v. 10, n. 1, p. 507–535, 2021.

VALDEZ-CRUZ, N. A. *et al.* Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. **Microbial Cell Factories**, London, v. 20, n. 1, p. 1–32, 2021.

VARIA, M. *et al.* Investigation of a nosocomial outbreak of SARS in Toronto Canada. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 169, n. 4, p. 285–292, 2003.

VASHIST SK, *ET AL.* In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19 : Recent Advances and Emerging Trends. **Diagnostics**, Basel, v. 10, p. 202, 2020.

VIRLOGEUX, V. *et al.* Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. **Scientific Reports**, London, v. 6, p. 1–7, 2016.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, Londres, v. 397, n. 10269, p. 99–111, 2021.

WAJNBERG, A. *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. **Science**, Londres, v. 370, n. 6521, p. 1227–1230, 2020.

WANG, Q. *et al.* Vaccination against COVID-19: A systematic review and meta-analysis of acceptability and its predictors Qiang. **Preventive Medicine**, New York, v. 150, p. 01-09, 2021.

WAWRZUTA, D. *et al.* Characteristics of antivaccine messages on social media: Systematic review. **Journal of Medical Internet Research**, Pittsburgh, v. 23, n. 6, p. 01-25, 2021.

WILLIAMS, C. Y. K. *et al.* Interventions to reduce social isolation and loneliness during COVID-19 physical distancing measures: A rapid systematic review. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 16, n. 2, p. 1–28, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected**: interim guidance. [Genebra]: WHO, 13 mar. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. Acesso em: 21 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public**. [Genebra]: WHO, 2021. Disponível em:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. Acesso em: 2 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Keep health workers safe to keep patients safe**. [Genebra]: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/17-09-2020-keep-health-workers-safe-to-keep-patients-safe-who>. Acesso em: 26 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Manejo clínico do COVID-19: orientação provisória**. [Genebra]: WHO, 27 maio 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. Acesso em: 25 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rastreamento de variantes do SARS-CoV-2**. [Genebra]: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 22 Dez. 2022.

XIANG, Y. T. *et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. **The Lancet Psychiatry**, Londres, v. 7, n. 3, p. 228–229, 2020.

XU, Z. *et al.* Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med**, Londres, v. 8, n. feb 25, p. 420–22, 2020.

YAN, Y. *et al.* The first 75 days of novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak: Recent advances, prevention, and treatment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n. 7, p.01-23, 2020.

YIXUAN J. HOU, *ET AL.* The impact of the prolonged COVID-19 pandemic on stress resilience and mental health: A critical review across waves. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 55, p. 22-83, 2022.

YUAN, P. *et al.* Safety, Tolerability, and Immunogenicity of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. **SSRN Electronic Journal**, Huntington, v. 04, p. 01-31, 2021.

ZHANG, H. *et al.* Serological reactivity of inactivated SARS-CoV-2 vaccine based on an S-RBD neutralizing antibody assay. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 117, p. 169–173, 2022.

ZENG, G. *et al.* Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. **The Lancet Infectious Diseases**, Londres, v. 22, n. 4, p. 483–495, 2022.

ZHANG, Z.; SHEN, Q.; CHANG, H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 13, p. 1–21, 2022.

ZHOU, F; YU, T; DU, R; *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult

inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet.** Londres, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE IgG CONTRA SARS-CoV-2 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE VACINADOS, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Alice Valença Araújo, Rua Engenheiro Sampaio, 59, apto 601B, Rosarinho, Recife-PE, CEP 52041-020, telefone celular: (81) 98524-8338, e-mail: alice.araujo@ufpe.br.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: José Hélio Luna da Silva (81 99655-0127); Ana Lisa do Vale Gomes (81 99212- 5752), Mariana Pinheiro Fernandes (81 98875-5666), Livia Teixeira de Souza Maia (81 992312564); José Cândido Ferraz Filho (81 991612774); Ramon Nascimento da Silva (81 99753-3299), Alexsandro Costa D Oleron Barreto dos Santos (81 9986144560), Ewerton Henrique da Conceição (81 982363332); Marcelo Victor de Arruda Freitas (81 998139689); Jonatas Lucas Marcelino da Silva (81 99337-5904) e Jéssica Andresa Bezerra da Silva (81 99722-0384) e está sob a orientação da Professora Dra. Alice Valença Araújo, Telefone: (81) 98524- 8338, e-mail alice.araujo@ufpe.br.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se da pesquisa e isso não implicará no não recebimento do seu resultado. Caso não aceite participar da pesquisa, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será

possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa com o recolhimento da sua amostra, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa:** Essa pesquisa tem por objetivo quantificar a presença de anticorpos específicos contra SARS-CoV-2 em profissionais de saúde vacinados de Vitória de Santo Antão. Serão coletados 10 ml do seu sangue (menos do que 1 colher de sopa) por punção da veia do braço com uma seringa com agulha. A coleta ocorrerá no Laboratório Central de Vitória de Santo Antão (laboratório localizado e sob a supervisão da Secretaria de Saúde do município), onde o sangue será processado e o soro resultante do processamento do sangue será congelado e encaminhado ao CAV para posterior pesquisa dos anticorpos (análise sorológica). Até 07 dias após a coleta de sangue, você receberá por e-mail o resultado do seu exame. O que sobrar do soro após a análise será guardado no que se chama “Biorrepositório”, uma coleção de material biológico humano, coletado durante um projeto de pesquisa e que pode ser guardado seguindo normas técnicas de conservação e considerações éticas (que garantem, por exemplo, o uso apenas da equipe do projeto e o sigilo das informações), sem fins comerciais. Também serão feitas algumas perguntas sobre informações sociodemográficas (Idade, sexo, raça, etc), histórico de sintomas de COVID-19, local e função de trabalho, que podem ser feitas pessoalmente, no momento da coleta ou por telefone ou formulário eletrônico enviado por e-mail ou celular. A principal justificativa para essa pesquisa é a importância do acompanhamento da resposta imune frente ao vírus, o impacto da vacina em profissionais que já tenham tido contato prévio com o vírus, o risco de infecção individual e associado ao local de trabalho, bem como será possível dimensionar o impacto da cobertura vacinal no município. A pesquisa terá início em fevereiro e tem duração de até 3 anos ou o tempo que houver kits disponíveis, de acordo com o recurso liberado e orçamento previsto. As amostras serão 15 dias e 1, 3, 6 e 12, 18 e 24 meses após a vacina.
- **RISCOS diretos para o participante:** Para os participantes da pesquisa os riscos estão relacionados às informações pessoais que serão coletadas, mas que são resguardadas pelo sigilo da pesquisa. Pode haver desconforto durante

e após a coleta do sangue, contaminação da área, ou formação de hematoma, mas esse procedimento será realizado por profissional de saúde com prática em coleta, o que diminui a probabilidade de haver desconforto. Em caso de lesões tardias no local de punção, o voluntário poderá retornar ao local onde foi realizada a punção para avaliação, tratamento ou encaminhamento, quando necessário. Pode haver, também, constrangimento por ter de responder às perguntas, mas as mesmas serão respondidas em local isolado da presença de outras pessoas.

- **BENEFÍCIOS diretos e indiretos para os participantes:** você receberá informações sobre a sua soroconversão de anticorpos, ou seja, se você produziu anticorpos contra o vírus que causa a COVID-19 após a vacinação.
- Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, sem identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo (listados acima), sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Se houver a utilização futura do soro não utilizado, no biorrepositório, será solicitado a obtenção de novo consentimento do participante proprietário da amostra. Os dados coletados nesta pesquisa (informações e amostras que compõe o biorrepositório), ficarão armazenados em HD externo e freezer em laboratório do CAV sob a responsabilidade da pesquisadora Alice Valença Araújo, no endereço acima informado, pelo período de até 3 anos (fevereiro de 2024). Após esse prazo a amostra será descartada seguindo orientações de biossegurança
- "9.1. O material biológico humano armazenado no Biorrepositório é de propriedade do participante da pesquisa, permanecendo sob guarda e responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador enquanto depositado neste biorrepositório; 9.2. O participante da pesquisa ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta retirada; 9.3. A retirada deverá ser formalizada por manifestação escrita/impressa e assinada, pelo participante da pesquisa ou seu representante legal, cabendo a devolução das amostras existentes se este for o desejo do participante; 9.4. O participante da pesquisa será informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o

encerramento do Biorrepositório, quando for o caso; 9.5. O participante da pesquisa será comunicado da não permissão de patenteamento ou de utilização comercial de material biológico humano armazenado no Biorrepositório; 9.6. O participante será comunicado de todas as novas pesquisas que se pretenda desenvolver com o material do Biorrepositório e receberá um novo TCLE referente a cada nova pesquisa, que deverá ser previamente aprovada pelo CEP/CAV. "

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Rua Dr. João Moura, 92 Bela Vista, Vitória de Santo Antão-PE, CEP: 55.612-440, Tel.: (81) 3114-4152– e-mail: cep.cav@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo: AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE IgG CONTRA SARS-CoV-2 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE VACINADOS, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso

retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura _____ do _____ participante:

Impressão
digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Dados Pessoais		
Nome Completo		
CPF:	Data de Nascimento:	Gênero:
Gestante () Sim () Não () Não se aplica	Etnia (autodeclaração)	Local de trabalho
Profissão:	Celular:	e-mail:
ENDEREÇO RESIDENCIAL		
Endereço (Rua, Avenida, Travessa)		
CEP	Número	Complemento
Bairro	Cidade	Estado Pernambuco
Dados Complementares		
Você já fez algum teste para COVID-19? () Sim () Não		
Se sua resposta na pergunta anterior foi "sim", nos informe o tipo do teste que você realizou () Sorológico () RT-PCR () Teste Rápido		
Quando você fez o teste?	Qual foi o resultado? () Negativo () Positivo	
Sintomatologia		
Você apresentou algum sintoma relacionado à Covid-19 ANTES da vacina?		

() Sim () Não
Se sim, quando? (mês e ano)
Se sua resposta na pergunta anterior foi "sim", marque quais foram os sintomas () Tosse () Febre () Calafrios () Dor na garganta () Coriza () Fadiga ou astenia () Mialgia () Perda de olfato () Perda de paladar () Dor de cabeça () Diarreia () Cólica () Dispneia ou desconforto respiratório Outros: _____
Você apresentou algum sintoma relacionado à Covid-19 DEPOIS da vacina? () Sim () Não
Se sim, quando? (mês e ano)
Se sua resposta na pergunta anterior foi "sim", marque quais foram os sintomas () Tosse () Febre () Calafrios () Dor na garganta () Coriza () Fadiga ou astenia () Mialgia () Perda de olfato () Perda de paladar () Dor de cabeça () Diarreia () Cólica () Dispneia ou desconforto respiratório Outros: _____
Vacinação
Data da vacinação (2ª dose): _____
Qual a vacina: () Coronavac () Astra/Zeneca () Outra. Qual? _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos títulos de imunoglobulinas contra SARS-CoV-2 em profissionais de saúde vacinados

Pesquisador: JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 44306321.9.0000.9430

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.655.508

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1709277, de 09/04/2021) e do Projeto Detalhado (arquivo nomeado Projeto_vacina_final_v4.docx, de 09/04/2021). Trata-se de projeto de pesquisa intitulado “Avaliação dos títulos de imunoglobulinas contra SARS-CoV-2 em profissionais de saúde vacinados”, sob a responsabilidade do pesquisador José Hélio Luna da Silva, mestrando do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da UFPE sob orientação da Prof^a. Dr^a. Alice Valença Araújo. A equipe de pesquisa também é formada por mais 10 pessoas que foram incluídas e identificadas nos documentos anexados na Plataforma Brasil.

A pesquisa visa “quantificar os títulos de imunoglobulinas específicas contra SARS-CoV-2 em profissionais de saúde vacinados de Vitória de Santo Antão- PE e avaliar sua relação com fatores sociodemográficos e/ou de exposição”.

Para tanto, o pesquisador irá desenvolver um estudo de observacional, analítico longitudinal realizado no município de Vitória de Santo Antão-PE, tendo como participantes profissionais de saúde desse município que receberam a vacina contra a COVID-19. Os participantes serão recrutados a partir de parceria com a Secretaria de Saúde Municipal.

Em unidade de saúde do município, será coletado 10ml de sangue dos participantes em 6 momentos: após 1, 3, 6, 12, 18 e 22 meses depois de receber a vacina. Esse material será processado e centrifugado no laboratório central do município, sendo encaminhado o soro congelado para o Centro Acadêmico de Vitória para análise sorológica. Também serão recolhidas informações epidemiológicas, tais como sociodemográficas, histórico relacionado a COVID e local e função de trabalho através de formulário eletrônico, e-mail ou entrevista pessoal no momento da coleta.

O pesquisador informa que o estudo atende a todas as normas e cuidados de biossegurança desde o momento de coleta e transporte do material, bem como armazenamento em biorepositório.

“Critérios de inclusão: 1) Ser maior de 18 anos de idade; 2) ser profissional de saúde vinculado à Secretaria de Saúde do Município da Vitória de Santo Antão-PE; 3) ter recebido vacina contra COVID-19.

Critério de exclusão: 1) profissionais que apresentam alguma condição de saúde e/ou mobilidade que impeçam o comparecimento para a coleta.”

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Quantificar os títulos de imunoglobulinas específicas contra SARS-CoV-2 em profissionais de saúde vacinados de Vitória de Santo Antão- PE e avaliar sua relação com fatores sociodemográficos e/ou de exposição.

Objetivos Específicos

1. Estimar o percentual dos profissionais de saúde vacinados que produziu

imunoglobulinas contra o SARSCoV-2;

2. Acompanhar a resposta imune destes profissionais frente à vacina ao longo do tempo (cinética de anticorpos);
3. Avaliar a associação da produção de anticorpos com fatores sociodemográficos e/ou de exposição;
4. Avaliar o impacto da cobertura vacinal no município.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios foram explicitados:

- Riscos: Para os participantes da pesquisa os riscos estão relacionados às informações pessoais que serão coletadas, mas que são resguardadas pelo sigilo da pesquisa (armazenamento com acesso restrito aos membros da equipe) Pode haver desconforto durante e após a coleta do sangue, contaminação da área, ou formação de hematoma, mas esse procedimento será realizado por profissional de saúde com prática em coleta, o que diminui a probabilidade de haver desconforto. Em caso de lesões tardias no local de punção, o voluntário poderá retornar ao local onde foi realizada a punção para avaliação, tratamento ou encaminhamento, quando necessário. Pode haver, também, constrangimento por ter de responder às perguntas, mas as mesmas serão respondidas em local isolado da presença de outras pessoas ou por formulário eletrônico, não havendo contato com o entrevistador.

- Benefícios: os participantes receberão informações sobre a sua soroconversão de anticorpos, ou seja, se produziu anticorpos contra o vírus que causa a COVID-19 após a vacinação. Estas informações podem, também, ser utilizadas pela gestão para análise e direcionamento das estratégias de combate à COVID-19 e vacinação do município."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante que pode ajudar no maior conhecimento sobre a produção de anticorpos específicos para SARS CoV2 após o recebimento de vacina.

Estudo de caráter acadêmico, realizado para obtenção do título de mestre. Patrocinado por edital PROPESQ 06/2020. Previsão de 200 participantes - profissionais de saúde do município de Vitória de Santo Antão-PE vacinados para SARS CoV2.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de apresentação obrigatória foram anexados.

1. FOLHA DE ROSTO – anexada.
2. CARTA DE ANUÊNCIA – anexada
3. TCLE MAIORES DE 18 ANOS – anexado.
4. CURRÍCULO LATTES do pesquisador – anexado
5. CURRÍCULO LATTES dos demais membros da equipe de pesquisa – anexados (11)
6. PROJETO DETALHADO (conforme as normas da ABNT) – anexado.
7. PDF DE INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO – anexado.
8. TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE – anexado.
9. DECLARAÇÃO DE VÍNCULO – anexado
10. DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS – anexada.
11. INSTRUMENTO de coleta de dados – anexado.
12. AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS – não aplicável.
13. REGULAMENTO DE BIOREPOSITÓRIO – anexado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise de resposta ao parecer pendente no. 4.639.828 emitido pelo CEP em 09 de abril de 2021. A análise atual considera apenas os tópicos que mantiveram pendência no parecer anterior.

Item 2. ***c. PENDÊNCIA ATENDIDA.

***>> O pesquisador anexou o instrumento ao projeto.

Item 8 ***d. PENDÊNCIA ATENDIDA.

***>> o pesquisador incluiu as informações solicitadas no TCLE.

Item 9. PENDENCIA ATENDIDA.

***>> O pesquisador não incluiu nova carta de anuência fornecendo explicações para essa decisão, uma vez que a carta já fornecida contém informações referentes ao projeto e que a solicitação de uma nova carta junto a Secretaria Municipal de Saúde pode gerar uma demanda extra para algo que já foi previamente atendido pela secretaria.

Item 10. ***PENDÊNCIA ATENDIDA.

***>> O pesquisador forneceu informações sobre a participação de cada um dos membros da equipe de pesquisa no projeto e ressaltou o caráter multidisciplinar do estudo.

Item 11. ***PENDÊNCIA ATENDIDA.

***>> As informações foram alteradas.

Todas as pendências foram atendidas e o projeto encontra-se aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio

do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não

previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. É obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatório parcial das atividades desenvolvidas no período de seis meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1709277.pdf	09/04/2021 15:44:32		Aceito
Outros	Respostas_pendencias_2.doc	09/04/2021 15:44:00	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_vacina_v2.doc	09/04/2021 15:43:16	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_vacina_partic_outro_projeto_v2.doc	09/04/2021 15:43:09	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_vacina_v4.docx	09/04/2021 15:42:55	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito

Outros	regulamento_biorrepositorio_vacina.pdf	30/03/2021 13:48:57	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Autorizacao_uso_dados.pdf	26/02/2021 22:27:08	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	declaracao_vinculo_PPG.pdf	26/02/2021 22:25:58	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Termo_Confidencialidade_.pdf	26/02/2021 22:24:46	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Marcelo_.pdf	26/02/2021 22:21:32	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Ramon.pdf	26/02/2021 22:20:47	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Mariana.pdf	26/02/2021 22:20:23	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Livia.pdf	26/02/2021 22:18:19	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Jonatas.pdf	26/02/2021 22:17:58	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Jessica.pdf	26/02/2021 22:17:39	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Ewerton.PDF	26/02/2021 22:17:12	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Candido.pdf	26/02/2021 22:16:56	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Ana_Lisa.pdf	26/02/2021 22:16:37	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Alexsandro.pdf	26/02/2021 22:16:14	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Alice.pdf	26/02/2021 22:15:46	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Lattes_Jose_Helio.pdf	26/02/2021 22:15:20	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Anuencia_secretaria_saude.pdf	26/02/2021 22:14:37	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Outros	Anuencia_vacina.pdf	26/02/2021 22:13:20	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	26/02/2021 22:09:59	JOSÉ HÉLIO LUNA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA DE SANTO ANTAO,
16 de Abril de 2021

Assinado por:
ERIKA MARIA SILVA FREITAS
(Coordenador(a))